Aus dem Reanimationszentrum der Medizinischen Klinik
und Poliklinik im Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

Leitung: Frau Professor Dr. med.K. Ibe

DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER PLASMAPROTEINBINDUNG AM BEISPIEL VON 4 AUSGEWÄHLTEN PHARMAKONKLASSEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Norbert Wrobel
Beuthen
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549614_0012

Aus dem Reanimationszentrum der Medizinischen Klinik
und Poliklinik im Klinikum Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

Leitung: Frau Professor Dr. med. K.Ibe

DIE KLINISCHE BEDEUTUNG DER PLASMAPROTEINBINDUNG AM BEISPIEL VON 4 AUSGEWÄHLTEN PHARMAKONKLASSEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Norbert Wrobel
Beuthen

Referent: Frau Prof.Dr. med. K.Ibe

Korreferent: Herr Prof.Dr. B. Müller-Oerlinghausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 19.März 1985

Gliederung

		Seite
I.	Einführung und Zielsetzung	7
II.	Allgemeiner Teil	9
1.	Einführung	9
1.1.	Massenwirkungsgesetz (MWG)	11
1.2	Thermodynamische Aspekte der Proteinbindung	11
1.2.1	Einfluß der Temperatur auf die Gleichgewichtskonstante K	13
1.3	Kinetische Aspekte der Proteinbindung	14
1.3.1	Einfluß der Temperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit	18
2.	Bindungsorte, Affinität	18
2.1	Bindung an Plasmaproteine	18
2.1.1	Experimentelle Methoden zur Bestimmung von n und K	19
2.1.2	Experimentelle Methoden zur Lokalisation von Bindungsstellen	22
2.2	Bindung an andere Blut- und Gewebsproteine	23
3.	Methoden zur Bestimmung der PPB	23
4.	Bedeutung der PPB für die Pharmakokinetik	25
4.1	Einflußmöglichkeiten der PPB auf Verteilungsvorgänge	29
III.	Spezieller Teil - Proteinbindungsverhalten von ausgewählten Pharmakonklassen	31
1.	Chemische Struktur der ausgewählten Pharmakonklassen	31
1.1	Barbiturate	31
1.2	Tri- und Tetrazyklische Antidepressiva	32
1.3	Neuroleptika und Antipsychotika	33
1.4	Benzodiazepine	34
2.	Bindungsmechanismen	35
3.	Bindung an spezielle Proteine	37
3.1	Albumin-,AAG- und Lipoproteinbindung.	37

3.2.	Unterschiede der PPB beim Menschen und bei anderen Spezies	38
3.3	Tabellarische Übersicht der PPB ausgewählter Pharmakonklassen	39
3.4	Bindung an zelluläre Proteine im Blut	45
3.5	Bindung an Gewebsproteine	47
4.	Beeinflußbarkeit der PPB	48
4.1	Physiko-chemische Parameter	48
4.1.1	Albumin-, AAG- und Lipoproteinkonzentration	48
4.1.2	Pharmakonkonzentration	50
4.1.3	pH- Abhängigkeit	52
4.1.4	Temperatur	55
4.1.5	Sonstige Einflüsse	56
4.1.5.1	Heparin	56
4.1.5.2	Plastikweichmacher	56
5.	Inter- und intraindividuelle Unterschiede	57
5.1	Geschlechtsunterschiede	58
5.1.1	Orale Kontrazeptiva	59
5.2	FFA-Nahrungsaufnahme	59
5.3	Alter	60
5.4	Krankheitszustände	61
5.4.1	Lebererkrankungen	61
5.4.2	Nierenerkrankungen	64
5.4.3	Psychiatrische Erkrankungen	66
5.4.4	Sonstige Krankheiten	66
6.	Beurteilung der Einflußmöglichkeiten auf die PPB	68
6.1	PPB der Barbiturate	68
6.2	PPB der Benzodiazepine	70
6.3	PPB der Antidepressiva und Neuroleptika	70
7.	Zusammenfassung und Diskussion	71

IV.	Literaturverzeichnis	76

Abkürzungen

PPB	Plasmaproteinbindung
FF	Freie Fraktion (= ungebundener Anteil)
HSA	Humanes Serumalbumin
BSA	Bovines Serumalbumin
CD	Cirkulardichroismus
WW	Wechselwirkung
T_3AD	Tricyclische Antidepressiva
T_4AD	Tetracyclische Antidepressiva
AAG	Alpha-1-Acid-Glycoprotein
FFA	Freie Fettsäure
HD	Hämodialyse
HP	Hämoperfusion

Tabellen

wenn nicht anders angegeben (z.B. durch Zusatz von FF) entsprechen die Zahlen den PPB-Werten In Prozent.
↑ = Anstieg
↓ = Abnahme
Ø = unverändert

Pharmakonklassen

Benzodiazepine

BP	Bromazepam
CDP	Chlordiazepoxid
CLO	Clobazam
CNP	Clonazepam
DD	Desmethyldiazepam
DP	Diazepam
DMP	Demoxepam
FP	Flurazepam
FNP	Flunitrazepam
LP	Lorazepam
MDP	Medazepam
NP	Nitrazepam
OP	Oxazepam
TMP	Temazepam
TRL	Trizolam
TEP	Tetrazepam

Barbiturate

AB	Amobarbital
B	Barbital
CB	Cyclobarbital
HB	Hexobarbital
PB	Pentobarbital
PHB	Phenobarbital
SB	Secobarbital
TP	Thiopental
TB	Thiobarbital

Neuroleptika

CPZ	Chlorpromazin
FLU	Fluophenanzin
MES	Mesoridazin
PER	Perazin
PRO	Promazin
PMZ	Promethazin
TLF	Trifluoperazin
THD	Thioridazin
HALO	Haloperidol

Antidepressiva

AT	Amitriptylin
DMI	Desipramin
DMCI	Desmethylchlorimipramin
IP	Imipramin
NT	Nortriptylin
PT	Protriptylin
MAPRO	Maprotilin

I. Einführung und Zielsetzung

Die Plasmaproteinbindung (PPB) ist eine Kenngröße von besonderer Bedeutung im pharmakokinetischen und - dynamischen Geschehen. Innerhalb gewisser Grenzen wird die PPB durch eine Anzahl pharmakokinetischer Parameter beeinflußt. Die Bedeutung der dadurch zu erwartenden Auswirkung auf Pharmakokinetik und -dynamik hat jedoch unterschiedliches Gewicht.
Dem klinisch tätigen Arzt bietet sich zwar die Möglichkeit, Einflüsse auf die PPB therapeutisch zu nutzen, allerdings existieren z.Zt. keine zusammenfassenden Übersichtsarbeiten oder Monographien, die dem Kliniker für seine Tätigkeit einen umfassenden Überblick über das Gebiet vermitteln.
Wohl gibt es Übersichtsarbeiten, die sich mit Einzelaspekten der "Plasmaproteinbindung von Arzneimitteln" befassen (3,15,16,22,23,24,28,30,31,35,44,45,48,59), wobei der geschichtliche Überlick von BENNHOLD (3), die Arbeiten von GOLDSTEIN 1949 (16), MEYER 1968 (31) und VALLNER 1977 (45) besonders hervorzuheben sind; weitere große Übersichten haben die "Pharmakokinetische Bedeutung der Proteinbindung" zum Thema (2,5,14,19,24,25,27,35,45,47,53,93,367); sehr informativ ist hier besonders die Arbeit von JUSKO 1976 (19).

Bei der Durchsicht der Publikationen fällt besonders die unterschiedliche Nomenklatur und vor allem die fehlende exakte Unterscheidung thermodynamischer und kinetischer Begriffe auf. Leider steht die Interpretation mancher Ergebnisse zur PPB im Widerspruch zu bekannten chemisch-physikalischen Grundlagen der PPB. Dies führt u.a. dazu, daß z.B. häufig für die Beurteilung klinischer

Entscheidungen, z.B. Indikationsstellung einer extrakorporalen Hämoperfusion bei Vergiftung, ausschließlich der prozentuale Anteil der PPB herangezogen wird, was in vielen Fällen nicht gerechtfertigt ist.

Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die theoretischen Grundlagen der PPB zu geben, wobei einzelne Phänomene beispielhaft an ausgewählten Pharmakonklassen dargestellt werden:

a) Vorstellung thermodynamischer und kinetischer Modelle und Interpretation der Wertigkeit der PPB hinsichtlich des pharmako-kinetischen Geschehens.

b) Umfassende Bestandsaufnahme möglicher Einflußparameter auf die PPB beispielshaft annand einiger ausgesuchter Pharmakonklassen.

II. Allgemeiner Teil

1. Einführung

Die Plasmaproteinbindung(PPB) stellt einen speziellen Fall der Interaktion eines Makromoleküls (z.B. Albumin, Molekulargewicht 69.000) mit einem kleinen Molekül (z.B. einem Pharmakon, typischer Molekulargewichtsbereich 300-600) dar. Zwischen Makromolekül und kleinem Molekül wird ein Komplex gebildet, für dessen Zustandekommen unterschiedliche Typen von Wechselwirkungen verantwortlich sind:

a) Zwischen positiven und negativen Ladungszentren der beteiligten Moleküle können Ionenkräfte (elektrostatische Wechselwirkung) wirken. Die Wechselwirkungsthalpie liegt typischerweise in einer Größenordnung von 40-400 kJ/mol.

b) Hydrophile Zentren im kleinen Molekül können über Wasserstoff-Brückenbildung wechselwirken; ihre Wechselwirkungsenthalpie beträgt etwa 1/10 der o.g. (4-40 kJ/mol)

c) Hydrophobe Wechselwirkungen ('Van der Waals' Kräfte) sind Ursache dafür, daß auch bei Fehlen starker Bindungskräfte Aggregatbildung beobachtet wird, allerdings sind solche Aggregate wenig stabil, da die Wechselwirkungsenthalpie im Vergleich zur Ionenwechselwirkung um etwa den Faktor 100 kleiner ist (4 kJ/mol).

d) Ein weiterer Typ der Wechselwirkung ist die Interaktion von π-Systemen (z.B. aromatische Ringsysteme). Eine Reihe von Aminosäuren im Makromolekül (z.B. Thyrosin,Tryptophan) sowie auch viele Pharmaka (z.B. Benzodiazipine, Barbiturate) verfügen über π-Systeme.

Im Vergleich zu den vorstenend aufgeführten Wechselwirkungsenthalpien liegt die Reaktionsenthalpie einer klassischen chemischen Reaktionen, z.B. die Knallgasreaktion

$$H_2 + 1/2\ O_2 \longrightarrow H_2O$$

in einer Größenordnung von etwa 300 kJ/mol.

Nicht unter dem Begriff Proteinbindung wird die chemische Reaktion von kleinen Molekülen mit Makromolekülen verstanden. Hierzu gehört z.B. die kovalente Bindung sehr reaktiver Pharmakonmetaboliten an reaktiven Zentren eines Makromoleküls (z.B. Bildung von 'Schiff'sche Basen' durch Reaktion von freien Aminogruppen eines Proteins mit einer Keto-oder Aldehydfunktion eines Pharmakons).

Die räumliche Anordnung der Ketten von Makromolekülen, z.B. Proteinen, nennt man Konformation. Dieser Begriff umfaßt Primär-, Sekundär-, Tertiär- und Quartärstruktur. Diese Strukturen verleihen jedem Protein eine typische räumliche Gestalt. Die Interaktion mit einem kleinen Molekül findet dabei an der Oberflächne statt. Hierbei können je nach den strukturellen Eigenschaften des Makromoleküls und des kleinen Moleküls unterschiedliche Wechselwirkungsmechanismen (wie oben gezeigt) auftreten. Makromoleküle, wie z.B. Proteine, verfügen in der Regel über mehrere Bindungsplätze unterschiedlicher Wechselwirkungsenthalpie.

Der Meßwert der PPB beschreibt den Zustand eines eingestellten Gleichgewichtes. Die physikalisch-mathematische Erfassung des Phänomens Proteinbindung ist mit Hilfe der Gesetze der Thermodynamik und der Kinetik möglich.

1.1. Das Massenwirkungsgesetz (MWG)

Die Wechselwirkung eines Makromoleküls mit einem kleinen Molekül läßt sich als eine Gleichgewichtsreaktion mit Bildung eines Komplexes durch das Massenwirkungsgesetz beschreiben. Für das Beispiel der Wechselwirkung von Humanalbumin mit einem Pharmakon gilt folgende Gesetzmäßigkeit:

$$[\,HSA\,] + [\,P\,] \rightleftharpoons [\,PHSA\,] \qquad (1)$$

dabei gilt für den Gleichgewichtszustand bei vorgegebener Temperatur

$$\frac{[\,PHSA\,]}{[\,HSA\,]\;[\,P\,]} = K \qquad (2)$$

[HSA] = Konz. Humanes Serumalbumin
[P] = Pharmakonkonzentration

Ein hoher Wert von K bedeutet, daß das Gleichgewicht auf der Seite des Reaktionsproduktes liegt. Wird dieses Gleichgewicht durch einen äußeren Einfluß, z.B. Temperaturänderung, gestört, so stellt sich ein neues Gleichgewicht mit einer neuen Gleichgewichtskonstanten ein. Das System "weicht" einer Störung aus
('Le Chatelier': Prinzip des kleinsten Zwanges).

1.2 Thermodynamische Aspekte der Proteinbindung

Mit Hilfe der Thermodynamik läßt sich der Gleichgewichtszustand einer chemischen Reaktion beschreiben. Es gilt die 'Gibbs-Helmholtzsche'-Gleichung.

Diese erfaßt den ersten und zweiten Hauptsatz der Thermodynamik.:

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \qquad (3)$$

ΔG: Freie Enthalpie (hier die bei der Gleichgewichtsreaktion freigesetzte Energie)
ΔH: Entropie (hier ein Maß für die Unordnung des Systems)
ΔS: Reaktionsenthalpie.

Die Freie Enthalpie einer Reaktion läßt sich aus den Standardenthalpien der Reaktionspartner errechnen.:

$$\Delta G = \Sigma \Delta G_0 + R \cdot T \cdot \ln \frac{[\ PHSA\ ]}{[\ HSA\ ]\ \ [\ P\ ]} \qquad (4)$$

Durch Einsetzen von K (vgl. Gl.(2)) ergibt sich

$$\Delta G = \Sigma \Delta G_0 + R \cdot T \cdot \ln K \qquad (5)$$

Bei eingestelltem Gleichgewicht und unter Standardbedingungen wird $\Delta G = 0$ und somit gilt

$$\Sigma \Delta G_0 = - R \cdot T \cdot \ln K \qquad (6)$$

ΔG_0 ist ein Maß für die Affinität zwischen Protein und kleinem Molekül (z.B. Pharmakon) (389). Je kleiner die freie Enthalpie ist (immer negativer Wert bei exergonischen Reaktionen), desto größer ist die Affinität. Ist die Gleichgewichtslage bekannt, so kann K und damit ΔG_0 berechnet werden. Umgekehrt kann bei bekanntem ΔG_0 die Gleichgewichtskonstante K berechnet werden (vgl. Gl. (6)). Im folgenden wird die Gleichgewichtskonstante K mit dem Begriff der Affinität zwischen den Wechselwirkungspartnern verwandt; K bezeichnet dann die Affinitätskonstante. Leider wird diese Nomenklatur in der Literatur nicht konsequent eingesetzt.

1.2.1 Einfluß der Tempertur auf K

Aus der Gleichung (6)

$$\ln K = \frac{-\Delta G_0}{R \cdot T} \qquad (7)$$

ergibt die Differentiation nach der Temperatur die 'Van't Hoffsche'-Gleichung.:

$$\frac{d \ln K}{dT} = \frac{\Delta H_0}{R \cdot T^2} \qquad (8)$$

Bei exothermen Reaktionen, und hierzu gehört die Gleichgewichtsreaktion bei der PPB, ist $\Delta H_0 < 0$
Hieraus ergibt sich bei zunehmender Temperatur zwingend eine Abnahme von K, d.h. eine Verminderung der Affinitätskonstanten.

Nimmt K ab, findet eine verstärkte Rückreaktion statt.:

$$[\ HSA\ ] + [\ P\ ] \rightleftharpoons [\ PHSA\ ]$$

Durch die 'Van't Hoffsche'-Gleichung ist somit das qualitativ von 'Le Chatelier' formulierte Prinzip des kleinsten Zwanges mathematisch beschrieben:
Wird dem System von außen Wärme zugeführt, so "weicht" das System durch Erhöhung der Edukt-Konzentrationen aus.
Das Ausmaß der Temperaturabhängigkeit von K ist von der relativen Größe der Reaktionsenthalpie ΔH_o und der Reaktionsentropie ΔS abhängig. Gleichung (3) in (7) eingesetzt ergibt.:

$$\ln K = \frac{-(\Delta H - T \cdot \Delta S)}{R \cdot T} \qquad (9)$$

Eine hohe Affinität (großes K) kann somit auch durch eine große Entropie und kleine Enthalpie zustande kommen. Ist dies der Fall, wird der Temperatureinfluß auf K gering sein (41,49,149).

1.3 Kinetische Aspekte der Proteinbindung

Mit Hilfe der Thermodynamik läßt sich nur die Gleichgewichtslage und die Energetik einer Gleichgewichtsreaktion beschreiben. Es wird keine Aussage über die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung getroffen.

Die Reaktionsgeschwindigkeit gibt die in einer bestimmten Zeit auftretenden Konzentrationsänderungen an; sie ist für die PPB-Komplexbildung proportional den Konzentrationen der Reaktanden. Die Hinreaktion bei der Gleichgewichtseinstellung des Pharmakon-Protein-Komplexes läßt sich durch eine Reaktionsgeschwindigkeitsgleichung für eine Reaktion 2. Ordnung beschreiben die Rückreaktion ist eine Reaktion 1. Ordnung.

1.) Ordnung $\frac{dc}{dt} \sim [A]$

2.) Ordnung $\frac{dc}{dt} \sim [A]\,[B]$

3.) Ordnung $\frac{dc}{dt} \sim [A]\,[B]\,[C]$

Die Geschwindigkeitskonstante k_1 der Hinreaktion wird als Assoziationskonstante, die Geschwindigkeitskonstante k_2 der Rückreaktion als Dissoziationskonstante bezeichnet.:

$$[P] + [HSA] \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} [PHSA]$$

Die kinetischen Reaktionsgeschwindigkeitsgleichungen sind in folgender Weise mit der thermodynamischen Größe der Gleichgewichtskonstanten (Affinität) K verknüpft.:

Assoziation: $\frac{d\,[HSA]}{dt} = k_1\,[HSA][P]$

Dissoziation: $\frac{d\,[P][HSA]}{dt} = -k_2\,[PHSA]$

Im Gleichgewichtszustand gilt.:

$$\frac{d\,[PHSA]}{d\,t} + \frac{d\,[P]\,[HSA]}{d\,t} = 0 \qquad \text{und somit}$$

$$k_1\,[HSA]\,[P] - k_2\,[PHSA] = 0$$

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{[PHSA]}{[HSA]\,[P]} = K \qquad (10)$$

Dieser Quotient entspricht der Gleichgewichtskonstanten K. Leider wird in der Literatur die Terminologie Affinitätskonstante, Assoziationskonstante und Dissoziationskonstante nicht konsequent begrifflich unterschieden. Insbesondere werden häufig Assoziationskonstante und Gleichgewichtskonstante ungerechtfertigt gleichgesetzt. Assoziationsund Dissoziationskonstante sind kinetische Kenngrößen einer Gleichgewichtsreaktion, die Affinitätskonstante K ist primär eine thermodynamische Kenngröße, die über die Gleichung (10) mit der Assoziations-und Dissoziationskonstanten verknüpft ist.

Die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten für Assoziation (k_1) und Dissoziation (k_2) erweist sich experimentell als schwierig, wenn die Reaktionsgeschwindigkeit hoch ist.

Für derartige Probleme bei kinetischen Untersuchungen sind verschiedene Methoden entwickelt worden (z.B. 'Stopped flow'; Relaxationszeitmethode). Bei der Relaxationszeitmethode nach 'M. Eigen' heizt man das System sprungartig auf eine höhere Temperatur auf, es resultiert ein Ungleichgewicht, und man mißt die Zeit bis zur Einstellung des neuen Gleichgewichtes bei der erhöhten Temperatur. Diese Zeit bezeichnet man als Relaxationszeit τ . Sind Relaxationszeit τ und Gleichgewichtskonstante K bekannt, so lassen sich die Geschwindigkeitskonstanten k_1 und k_2 bestimmen.:

$$[A] + [B] \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} [C]$$ dann ist

$$\tau = \frac{1}{k_1 [A] + [B] + k_2}$$ für eine Reaktion 1. Ordnung

$$K = \frac{k_1}{k_2} \quad \text{und} \quad k_1 = K \cdot k_2$$ eingesetzt

$$\tau = \frac{1}{K\ k_2 [A] + [B] + k_2}$$

$$k_2 = \frac{\frac{1}{\tau} - [B]}{K [A] + 1}$$

1.3.1 Einfluß der Temperatur auf die Reaktionsgeschwindigkeit

Auf die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung hat die Temperatur einen Einfluß. Die Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten von der Temperatur wird durch die Arrheniusgleichung beschrieben.:

$$k = k_0 \; e^{\frac{E_a}{R \; T}}$$

k_0 = Konstante

E_a = Aktivierungsenergie

Maßgeblich für das Ausmaß des Temperatureinflusses ist die Größe der Aktivierungsenergie E_a. Trägt man ln k gegen T^{-1} auf, so kann man aus der Steigung der Geraden die Aktivierungsenergie E_a ablesen. Die Aktivierungsenergie ist eine kinetische Kenngröße eines Reaktionsprozesses, sie liegt für Reaktionen mit Halbwertszeiten von Minuten oder Stunden in einer Größenordnung von ca. 100 kJ/mol. Eine Faustregel besagt, daß eine Temperaturerhöhung um 10°C zu einer Verdoppelung der Reaktionsgeschwindigkeit führt.(Lit. von 1.1.-1.31: 387, 388, 389, 390)

2. Bindungsorte, Affinität

2.1 Bindung an Plasmaproteine

Im Plasma liegt Albumin im Vergleich zu anderen Proteinen in der höchsten Konzentration vor. Das Bindungsverhalten

von Albumin ist für eine ganze Reihe von Pharmaka sehr genau untersucht. Während die meisten Pharmaka relativ unspezifisch an Albumin gebunden werden, konnten für Warfarin, Digoxin und Benzodiazepine (154, 155, 156, 157) hochspezifische Bindungsstellen am Albumin mit einer hohen Affinität nachgewiesen werden. Anschaulich bedeutet also eine hohe Affinität die Tendenz, an einem bestimmten Ort zu reagieren (20, 21, 33, 49). Ein Albumin verfügt über mehrere Bindungsorte (8, 9), deren durchaus unterschiedliche Affinität zu einem Pharmakon durch die "intrinsic" Affinitätskonstante k für einen Bindungsort und -typ beschrieben wird. Enthält ein Plasmaprotein n_i bindende Gruppen mit den Bindungskonstanten k_i, so errechnet sich die Gesamtbindungskonstante K wie folgt.:

$$K = \sum_{i=1}^{i} n_i \; k_i$$

Der einfachste Fall liegt dann vor, wenn die bindenden Gruppen eines Plasmaproteins alle die gleiche intrinsic Affinitätskonstante k für das zu bindende Pharmakon besitzen. Die Erfassung von K erweist sich dann als schwierig, wenn die an einem Plasmaprotein gebundenen Ionen oder Moleküle im unterschiedlichen Ausmaße die Bindung weiterer Ionen oder Moleküle und damit die Größe der Bindungskonstanten der bindenden Gruppen beeinflussen.

2.1.1 Experimentelle Methoden zur Bestimmung von n und K

Das MWG für die intrinsic Affinitätskonstante lautet:

$$k = \frac{[\,PHSA\,]}{[\,P\,]\;[\,HSA\,]} \quad \text{und} \quad [\,PHSA\,] = k \cdot [\,P\,] \cdot [\,HSA\,] \qquad (11)$$

Das spezifische Bindungsvermögen r wird definiert als das Verhältnis der Molarität des gebundenen Pharmakons zur Molarität der Proteinlösung.:

$$r = \frac{[\,PHSA\,]}{[\,HSA\,] + [PHSA]} \qquad (12)$$

(11) in (12) eingesetzt:

$$r = \frac{k \cdot [\,P\,] \cdot [\,HSA\,]}{[\,HSA\,] + k \cdot [\,P\,] \cdot [\,HSA\,]} = \frac{k \cdot [\,P\,]}{1 + k \cdot [\,P\,]} \qquad (13)$$

Besitzt das Protein n bindende, voneinander unabhängige und gleichwertige Bindungsstellen und wird die Konz. von (P) als c_f bezeichnet, wird

$$r = n \frac{k \cdot c_f}{1 + k \cdot c_f} \qquad (14)$$

Durch weitere Umformung erhält man schließlich folgende Gleichung.:

$$\frac{r}{c_f} = n \cdot k - k \cdot r \qquad (15)$$

Diese Gleichung (404) sowie der 'Scatchard plot' (288), eine bekannte Darstellung zur Bestimmung von Bindungsdaten, wobei r/c_f eine Funktion von r ist, lassen eine Abschätzung von n und K zu.

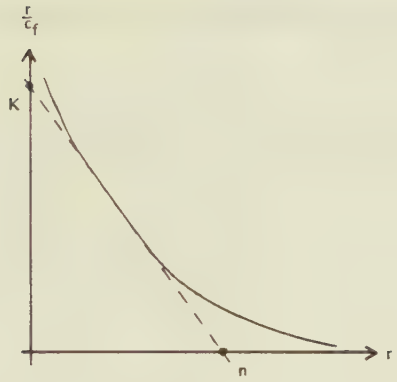


Abb. 1

Legt man durch den annähernd linearen Kurventeil am Anfang der Kurve eine Gerade, so schneidet diese Ordinate und Abszisse. Diese Extrapolation erlaubt eine Bestimmung von n (Schnittpunkt der Geraden mit der Abszisse) und K (Schnittpunkt der Geraden mit der Ordinate). Wie bereits in 2.1 betont, muß auch hier hingewiesen werden, daß diese Form der Darstellung nur bei dem geschilderten einfachen Sonderfall angewendet werden kann. Ausgehend von Gl. (14) gibt es weitere Möglichkeiten zur Bestimmung von n und K, z.B. die Methode nach 'Scholtan' (41), bei der 1/r als eine Funktion von $1/c_f$ dargestellt wird. Hingewiesen sei auch auf die Anwendung von Computermodellen (58), die zu einer einfacheren und genaueren Ermittlung der oben erwähnten Bindungsdaten führen.

2.1.2 Experimentelle Methode zur Lokalisation von Bindungsstellen

Mit Hilfe des Circulardichroismus (CD) ist es möglich, spezifische Bindungsorte im Proteinmolekül zu lokalisieren. Das Verfahren beruht auf folgendem Prinzip.:

Ein Protein, z.B. Albumin, enthält Chromophoren (Π-Systeme), z.B. Tryptophan, die zwischen 250 und 350 nm absorbieren. Befinden sich die im UV absorbierenden Chromophoren in Nachbarschaft zu optisch aktiven Zentren (C-Atom), so können Rotations-DispersionsKurven bei einem bestimmtem UV-Maximum aufgenommen werden. Hierzu mißt man Extinktions-Koeffizienten in Abhängigkeit von der Drehebene der eingestrahlten Wellenlänge (42, 182, 306).
Wird nun ein Pharmakon spezifisch an das optisch aktive Zentrum neben einem Chromophor gebunden, so tritt eine charakteristische Veränderung der Rotations-Dispersions-Kurve auf, aus der Rückschlüsse auf einen bestimmten Bindungsort gezogen werden können (62, 207).

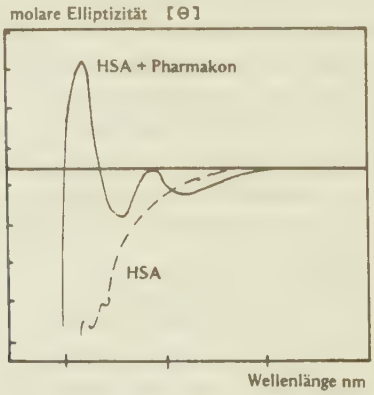


Abb. 2

2.2 Bindung an andere Blut- und Gewebsproteine

Pharmaka werden außer an Albumin auch an andere Plasmaproteine wie z.B. Globuline (44,121), hier insbesondere α_1- acid - glycoprotein (AAG) (29,37,38, 44,55,82) und an Lipoproteine (34,37,44) gebunden. Weiterhin ist auch zu berücksichtigen, daß Bindungsvorgänge mit zellulären Proteinen, z.B. Erythrozyten, Granulozyten und Thrombozyten (25,37,52,53) aber auch Gewebsproteinen, insbesondere im Muskelgewebe und Fettgewebe (14,50,66,67,68,69,89) stattfinden.

Die Bindung an zelluläre Blutbestandteile oder Gewebsproteine ist meist unspezifisch, d.h. die Affinität des Pharmakons zu diesen Strukturen ist klein. Für die Gewichtung der Gewebsproteinbindung gegenüber der PPB muß allerdings das Vorliegen von Gewebsproteinen in einer sehr viel grösseren Menge berücksichtigt werden.

3. Methoden zur Bestimmung der PPB

Die PPB kann durch Konzentrationsermittlung der ungebundenen Fraktion bestimmt werden. Hierfür stenen als Methoden die Ultrafiltration, die Elektrophorese, die Dialyse, die Ultrazentrifugation und die Gelfiltration zur Verfügung. Tab. I gibt einen Überblick über die bei den einzelnen Methoden verwendeten Meßprinzipien und ihre Vor- und Nachteile.

Tab. I Meßmethoden

METHODE	PRINZIP	VORTEIL	NACHTEIL
ELEKTROPHORESE	Trennung der Eiweißfraktion und Bestimmung des Gehaltes an gebundenem Pharmakon	Qualitative Beurteilung einzelner Fraktionen	Keine Gleichgewichtseinstellung
EQUILIBRIUMDIALYSE	Eine semipermeable Wand trennt 2 Kammern. Der freie Anteil an Pharmakon wird in der eiweißfreien Kammer bestimmt	Die Gleichgewichtseinstellung zwischen freiem und gebundenen Pharmakon wird am wenigsten gestört	Absorption an der Membran. Relativ lange Untersuchungszeit
GELFILTRATION	Nur der freie Anteil kann in die Gelmatrix eindringen, nicht aber der gebundene Komplex; dieser wird als erster eluiert	Kurze Bestimmungszeiten	Gleichgewichtseinstellung nur in bestimmten Zonen. Großer Materialbedarf (Serum)
ULTRAZENTRIFUGATION	Sedimentation des Pharmakon-Protein-Komplexes	Praktisch keine Störungen	
ULTRAFILTRATION (diskontinuierlich)	Trennung des gebundenen und freien Anteils durch Filtration durch eine Membran unter erhöhtem Druck. Im Filtrat wird FF bestimmt	Schneller Filtrationsvorgang	Filterabsorption. Keine Gleichgewichtseinstellung
ULTRAFILTRATION (kontinuierlich)	Konstante Durchflußgeschwindigkeit durch eine Membran. Kontinuierliche Bestimmung der FF mit Hilfe eines Photometers mit Durchflußküvette	Schneller Filtrationsvorgang, geringer Materialbedarf	Absorption an der Membran

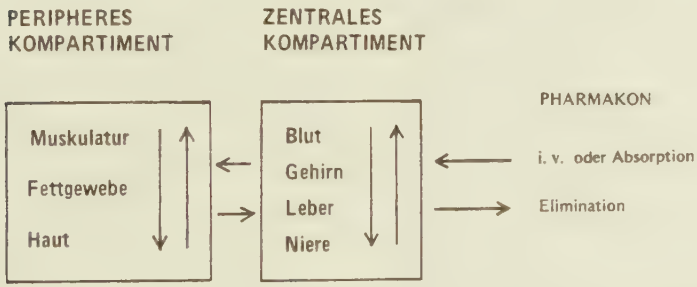
(Ref.: 18,24,25,37,47,48,49,51,56,57,59,60,61,63,64)

4. Bedeutung der PPB für die Pharmakokinetik

Pharmaka entfalten in der Regel ihre Wirkung an Rezeptoren in Gewebskompartimenten, wobei der Transport über das zirkulierende Blut erfolgt. Zusätzlich muß das Pharmakon Membranen passieren, um in die Gewebskompartimente zu gelangen. Hierbei kommt der freien, ungebundenen Fraktion eines Pharmakons die entscheidende Bedeutung zu, da nur diese in der Lage ist, Membranen zu passieren.

Zur mathematischen Erfassung der Perfusionsvorgänge wurden unterschiedliche Modelle entwickelt, wobei mit dem offenen 2-Kompartiment-Modell gute Übereinstimmung mit experimentellen Daten erzielt werden kann (85,167,391, 392); dieses unterteilt hypothetisch den Organismus aufgrund von Perfusionsunterschieden in zwei Verteilungsräume. Absorption und Elimination des Pharmakons erfolgen über ein zentrales Kompartiment, zu dem Blut, Gehirn, Leber und Niere genören. Gleichzeitig finden Verteilungsvorgänge mit einem peripheren Kompartiment statt, dem u.a. Muskel- und Fettgewebe und Haut zugerechnet werden.

Abb. 3



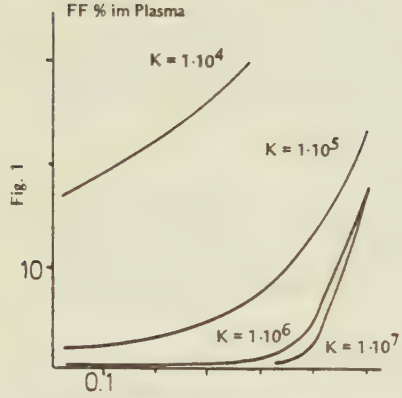
Wie aus Abb. 3 ersichtlich, darf die PPB nur als ein Faktor im Verteilungsgeschehen angesehen werden, wenn man davon ausgeht, daß bei 70 kg schweren Menschen 180 g Plasmaproteinen in ~5 l Blut, ~50 l Körperwasser, 15 kg Fett und 10 kg makromolekulare Bestandteile (Muskulatur, Proteine) gegenüberstehen (25,27,44,65,181). Auf der anderen Seite muß der PPB aufgrund der "Beweglichkeit"des Plasmaproteins im Blutstrom eine besondere Bedeutung zuerkannt werden.
Es erhebt sich daher die Frage, in welchem Falle Verteilungsvorgänge durch Änderung der PPB beeinflußbar sind. Beispielhaft zur Erläuterung soll die Arbeit von 'Martin' (386) herangezogen werden. Für die Berechnung wählte er ein einfaches Ein-Kompartiment-System und ermittelte die FF=α nach

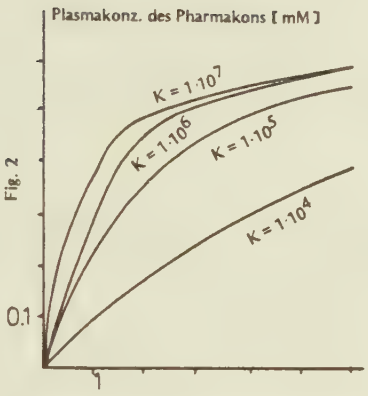
$$\alpha = \frac{\frac{1}{K} + [P]}{[HSA_{ges}] + [P] + \frac{1}{K}} \qquad (16)$$

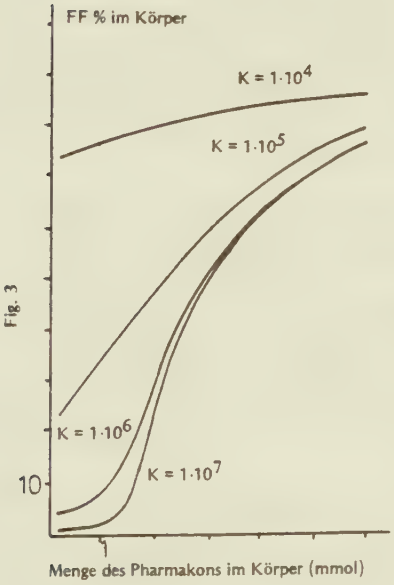
wobei 4 hypothetische Arzneistoff mit K = 10^4, 10^5, 10^6 und 10^7 M^{-1} (HSA_{ges}) = 5 10^{-4} M, 3 l Plasmavolumen und 42 l Körperwasser bei einem 70kg schweren Menschen angenommen wurden (Abb. 4).

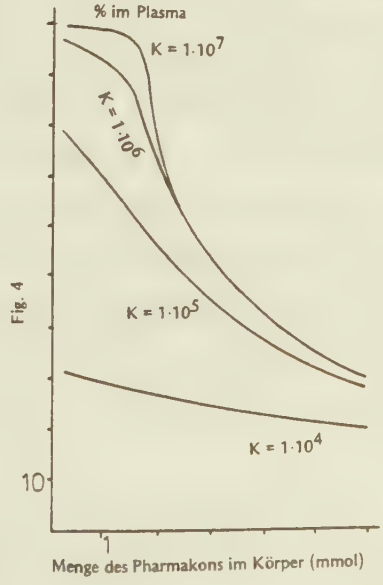
Abb. 4

nach Martin (386)









Aus den 4 Abbildungen lassen sich Rückschlüsse ableiten, die durchaus auch für Mehr-Kompartiment-Systeme (19) gelten. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (19,27,41, 182,386) müssen folgende Punkte bei der Beurteilung von Verteilungsvorgängen grundsätzlich berücksichtigt werden (19,27,41,182,386).:

a) Nicht der prozentuale Anteil der PPB, sondern die Affinität des Pharmakons zu den Plasmaproteinen und das Verhältnis der Affinität des Pharmakons zu den Plasmaproteinen und Gewebsstrukturen ist für die Beurteilung von Verteilungsvorgängen ausschlaggebend.
Es sind z.B. Fälle denkbar, bei denen bei gleicher PPB andere Parameter, z.B. Affinitätskonstante und Konzentrationen durchaus verschieden sein können. So kann z.B. bei einer PPB von 90% (Fig.1) $K = 10^5\ M^{-1}$ bei einer Plasmakonzentration von 0,45 mM als auch $K = 10^7\ M^{-1}$ bei einer Plasmakonzentration von 0,55 mM ermittelt werden, d.h. das unterschiedliche Verhalten im Körper des Pharmakons mit $K = 10^5\ M^{-1}$ bzw. $10^7\ M^{-1}$ wird durch die Aussage "90% PPB" nicht berücksichtigt.

b) Ein merklicher Effekt auf Verteilungsvorgänge kann erst dann erreicht werden, wenn die Affinitätskonstante $K > 10^4\ M^{-1}$.
Dies zeigt sich besonders deutlich in Fig. 4, denn bei einer Pharmakonmenge von 1 mmol im Körper befindet sich im Falle $K = 10^4\ M^{-1}$ erst ca. 30% (=freies + gebundenes Pharmakon), dagegen für $K = 10^7\ M^{-1}$ fast 100% im Plasma.

c) Dagegen wird deutlich (Fig. 4), daß bei zunehmender Pharmakonmenge im Körper der prozentuale Anteil der Gesamtmenge im Plasma abnimmt.

Ferner zeigt sich, daß sich bei sehr großen Pharmakonmengen im Körper alle Kurven einem Wert nähern.
Damit ist der Effekt auf Verteilungsvorgänge bei unterschiedlichen Affinitätskonstanten bei niedriger Pharmakonkonzentration am größten. Dies läßt sich zusätzlich an Gl. (16) veranschaulicnen, denn diese Aussage ist gleichbedeutend mit einem kleinen α. Dies wird durcn $[P] \longrightarrow 0$ erreicht.

d) Der freie Anteil des Pharmakons im Körper ist für K = 10^7 M^{-1} am geringsten, steigt aber mit zunehmender Konzentration an (Fig 3).

e) Bei dem vorgestellten Modell muß einschränkend berücksichtigt werden, daß die obige Betrachtungsweise unter steady-state Bedingungen erfolgt, und daß mögliche Austauschvorgänge mit anderen (möglichen) Kompartimenten nicht miteinbezogen sind. So konnte Jusko (19), ausgehend von einem 3-Kompartiment-System, zeigen, daß unter sonst gleichen Voraussetzungen (wie Martin) die Kurven deutlich flacher verlaufen.

4.1 Einflußmöglichkeiten der PPB auf Verteilungsvorgänge

Pharmakokinetik und-dynamik eines Medikamentes kann aufgrund konstitutioneller oder genetischer Faktoren interindividuell starken Schwankungen unterliegen. Zum anderen gibt es eine Vielzanl von Parametern, die die Plasmaeiweißbindung beeinflussen können. Tab. 2 zeigt z.B. die große Vielfalt möglicher Parameter.

Das Ausmaß des Einflusses dieser Parameter auf die PPB und die dadurcn mögliche Änderung auf Verteilungsvorgänge wird im speziellen Teil am Beispiel von 4 unterscniedlichen Pharmakonklassen untersucht.

Tab. II Mögliche Einflußparameter auf die PPB

Physiko–chemische Parameter

TEMPERATUR	(1,41,48,53,117,153,200,244,262,302)
pH	(11,24,26,27,48,53,105,175,257,309)
PHARMAKAKONZ.	(41,44,45,111,132,152,199,244,286,309,321)
ALBUMINKONZ.	(11,19,137,138,162,168,242,275,312,334)
HEPARIN	(37,54,117,151,168,255,260,270)
PLASTIKWEICHMACHER	(13,29,36,37,38,46,242,246,312,371)

Konkurrierende Interaktionen

PHARMAKAINTER-FERENZEN	(11,24,27,28,30,31,35,45,47)
ENDOGENE SUB–STANZEN	
BILIRUBIN, FFA	(6,7,10,17,32,39,40,43,45,47,54,68,89,102)

Inter- und intraindividuelle Unterschiede

	(1,11,28,116,126,162,168,185,271,302)
GESCHLECHTSDIFF.	(30,189,208,211,216,224,235,253,366)
ARTSPEZ.UNTERSCHIEDE	(11,14,,19,24,27,30,65,136,165,216)
KRANKHEIT (ALLG.)	(19,28,30,35,37,47,59)
LEBERERKRANKUNGEN	(5,23,35,37,45,70,75,85,96,103,104)
NIERENERKRANKUNGEN	(1,4,23,35,37,45,71,73,75,76,77,79,80,83,85,90,91,92,95,96, 98,99,100,101)
ALTER	(11,12,14,19,24,27,28,30,45,47,59,72,74,78,81,82,84,86,87, 88,94)

Sonstige Parameter

UNTERSCHIEDE ZWISCHEN SAUREN UND BASISCHEN PHARMAKA	(29,47,97,101,108,112,140,144)
INJEKTIONSGESCHW.	(27,120)
ORALE KONTRAZEPTIVA	(189,208,216,253,257,275)

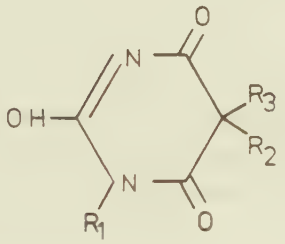
III. Spezieller Teil-Proteinbindungsverhalten von ausgewählten Pharmakonklassen

1. Chemische Struktur der ausgewählten Pharmakonklassen

1.1 Barbiturate

Die pharmako-therapeutisch eingesetzten Barbiturate, sind 5,5 - disubstituierte (R_2, R_3) Derivate der Barbitursäure

Abb. 5

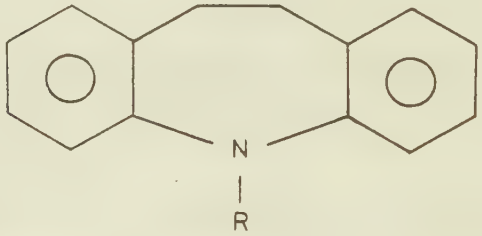


Ihre Dissoziationskonstante pK_a liegt im Bereich von 7,6 -8,1 (Ausnahme: Phenobarbital 7,2).
Im physiologischen pH-Bereich liegen die Barbiturate daher zum größten Teil in undissoziierter Form vor.

1.2 Tri-und Tetracyclische Antidepressiva

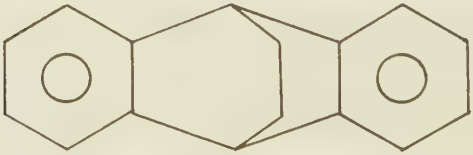
Der Grundkörper der meisten tricyclischen Antidepressiva ist das Dibenzoazepin- bzw. Dibenzocycloheptadien.

Abb. 6



Tetracyclische Antidepressiva, z.B. Maprotilin, leiten sich vom Dibenzobicyclo-oktadien ab.

Abb. 7



Die Antidepressiva sind schwache Basen mit einem pK_a-- Wert von 9-10,5.

1.3 Neuroleptika und Antipsychotika (Butyrophenone)

Phenothiazine leiten sich von dem in Abb.8 dargestellten Grundgerüst ab.

Abb. 8

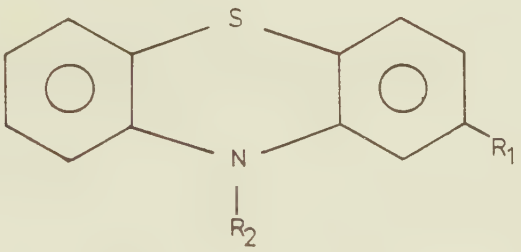
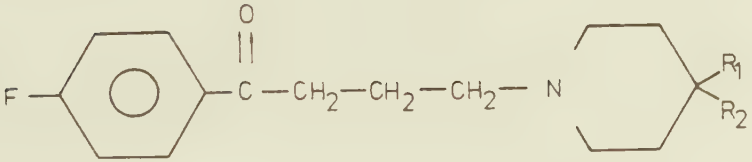


Abb. 9 zeigt das Grundgerüst der Butyrophenone.

Abb. 9

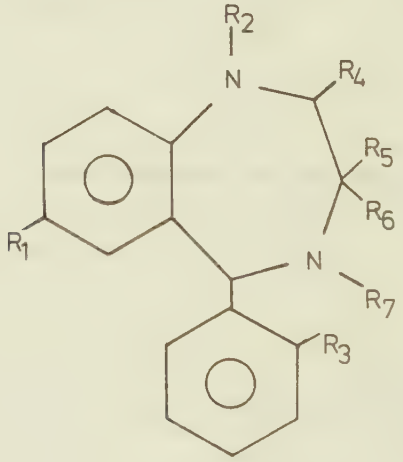


Phenothiazine sowie Butyrophenone sind schwache Basen, deren Dissoziationskonstante im Bereich von 8-10 liegt (z.B. Halo, pK = 8,3).

1.4 Benzodiazepine

Benzodiazepine leiten sich von dem in Abb. 10 dargestellten Grundgerüst ab.

Abb. 10



Benzodiazepine sind basische Verbindungen mit Dissoziationskonstanten für pK_1 im Bereich von 1,5-4 bzw. pK_2=10-12; bei physiologischen pH liegen sie in einer nicht ionisierten Form vor. (1.1.-1.4. 393)

2. Bindungsmechanismen

Die WW der ausgewählten Pharmakonklassen mit den im Plasma vorkommenden Proteinen erfolgt nach den im Allgemeinen Teil 1.1 und 2.1 vorgestellten Prinzipien. Dies wird am Beispiel der WW mit Albumin näher erläutert werden: Wesentliches Charakteristikum ist die unspezifische bzw. spezifische Bindung mit dem Albuminmolekül. Unspezifische Bindungen werden mit bei den Barbituraten, z.B. Thiopental (377) bei den Antidepressiva, z.B. Amitriptylin und Nortriptylin (252,253,255) und bei den Neuroleptika, z.B. Perazin und Chlorpromazin (257, 319, 346) beobachtet. Experimentell konnten für die oben genannten Pharmaka zwei Gruppen von Bindungsstellen ermittelt werden, die sich hinsichtlich Affinitätskonstante und Bindungskapazität unterschieden. Eine Gruppe mit großer Affinitätskonstanten und niedriger Bindungskapazität (die Bindung an diesen Orten erfolgt vorwiegend bei niedriger Pharmakonkonzentration) und umgekenrt für die andere Gruppe.
Ein spezifische Bindung wird bei den Benzodiazepinen beobachtet (145, 156, 209). Durch umfangreiche CD-Untersuchungen konnte gezeigt werden, daß die Benzodiazepine, im Gegensatz zu den vorstehend erwähnten Pharmaka, hochspezifische, stereospezifische Bindungsstellen mit hoher Affinitätskonstante am Humanalbumin besitzen (45,62,178,193,195, 201,206,207,209).

Es wird angenommen, daß es bei der Bildung des Benzodiazepin-Albumin-Komplexes zu einer spezifischen Wechselwirkung zwischen dem Benzodiazepin und den Aminosäuren Tyrosin, Arginin und Tryptophan (155,188,198) an "passenden Hohlräumen" an der Oberfläche des Albumins (Sekundär-und Tertiärstruktur) (157,191) kommt.

Demgegenüber resultiert die unspezifische Bindung der basischen Antidepressiva und Neuroleptika primär aus der Interaktion hydrophober Reste (z.B. aromatische Ringsysteme) des Pharmakon- und Albuminmoleküls (282,318,327,347).So können Seitenketten, z.B. der aliphatische Teil der Seitenkette R_1 und die Substituenten R_2 am Stickstoff des Phenothiazins, in hydrophobe Wechselwirkung mit dem Plasmaprotein treten (280,300,315,326,351,352,354,356). Daneben spielen auch elektrostatische Wechselwirkungen eine Rolle, da experimentell gezeigt werden konnte, daß die Stärke der Bindung mit höherer Basizität des tricyclischen Pharmakons zunimmt. Daher werden z.B. die tertiären Amine Imipramin und Amitriptylin stärker an Albumin gebunden, als ihre analogen weniger basischen sekundären Amine Desipramin und Nortriptylin (45,244,261).

Die den schwachen Säuren zuzurechnenden Barbiturate zeigen ein anderes Bindungsverhalten als die bisher beschriebenen basischen Pharmaka. Bei physiologischem pH liegen die Barbiturate in vorwiegend nicht-ionisierter Form vor, geringfügige Verschiebungen des pH führen jedoch zu erheblichen Änderungen des Ionisationsgrades. Ionisiertes und nicht ionisiertes Barbiturat werden an unterschiedliche Plätze des Albumins gebunden (119), wobei für ionisiertes Barbiturat eine höhere Affinität besteht (106).

Dieser Unterschied wird u.a. dadurch verständlich, daß die Bindung des ionisierten Barbiturats an Albumin vermehrt über elektrostatische Wechselwirkung erfolgen kann, deren Wechselwirkungsenthalpie erheblich höher ist als die der hydrophoben Wechselwirkung (vgl.Allgemeine Einführung 1.), die vornehmlich für die Bindung des nicht ionisierten Barbiturates verantwortlich ist (29,107,108,114,123,124).

3. Bindung an spezielle Proteine

3.1 Albumin-, AAG und Lipoproteinbindung

Die Beschreibung von Bindungsmechanismen erfolgte bisher nur am Beispiel des Albumins, das die Hauptmenge der Plasmaproteine repräsentiert. Der experimentell bestimmte Wert der PPB setzt sich jedoch aus den Proteinbindungen der Plasmaproteine (z.B. Albumin, AAG und Lipoproteine) (254, 255,305,342) zusammen. Es zeigt sich, daß die Affinität im Falle der Antidepressiva, Phenotniazine und Butyrophenone zum AAG und zu den Lipoproteinen größer ist als zum Albumin (243,255,259) und daher einer besonderen Berücksichtigung bedarf.

Dies spiegelt sich, wie in Tab. III gezeigt, an der prozentual ermittelten Bindung an die jeweiligen Proteinfraktionen wieder, so ist die Bindung für Antidepressiva (38, 44,268,274) und Neuroleptika (44,334,336,365) an AAG-Eiweiß-Fraktionen größer als an Albumin. Demgegenüber spielt das AAG für die Benzodiazepin-PPB eine untergeordnete Rolle (211). Bei den Barbituraten findet man eine ausgeprägte Bindung an α -, β- und γ-Globuline (121).

Tab. III Albumin-, AAG- und Lipoproteinbindung

Pharmakon		Albumin	AAG	Lipoprot.	HSA	$\alpha_1 + \alpha_2$	β	γ	zus.ges.	Plasma	Ref.
CPZ					74.5	60.5	60.7	10.7	84.1		44
PER	FF	11.4	6.9	9.8					2.8	4.0	254
HALO		66									334
HALO		60									365
AT		41-44									255
AT	FF	41.6	16.5	11.3					5.9	4.9	254
NT	FF	41.8	31.6								254
NT					54.4	42.0	51.7	5.8	81.8		44
IP					62.3	55.0	71.5	7.4	81.0		44
IP			62		54				85		266
IP			69								275

3.2 Unterschiede der PPB beim Menschen und anderen Spezies

Experimentell wurde von einigen Autoren anstelle des Humanalbumins das billigere Rinderalbumin eingesetzt.Bei einigen Pharmaka zeigen sich jedoch gravierende Unterschiede in den Bindungseigenschaften beider Albuminarten. Tab. IV verdeutlicht, daß die Werte der PPB keinen regelhaften Zusammemhang für unterschiedliche Spezies aufweisen (136, 359). Offensichtlich ist das Bindungsvermögen des menschlichen Plasmas am größten, danach folgen Schweine-, Hasen-, Schaf- und Meerschweinplasma (331). Dies ist zurückzuführen auf die quantitativ und qualitativ unterschiedliche Zusammensetzung der Plasmaproteine, so können z.B. Unterschiede in der Anzahl von Bindungsstellen bei Rinderalbumin i.Vgl. zum Humanalbumin vorkommen (49,174, 179,180,314,324).
Die Tab. IV macht deutlich, daß Aussagen über die Bindungseigenschaften menschlicher Proteine nur unter Verwendung von Humaneiweißen erfolgen darf.

Tab. IV Speciesdifferenzen

Pharmakon	Mensch	Rind	Schwein	Hund	Kanin.	Meerschw.	Ratte	Maus	Affe	Katze	Ref
HB	54.8	51.6	45.8	55.4	71.8	56.2	54.2	52.5			27/136
PB	63.2	64.0	53.0	53.8	65.5	65.5	59.4	60.9			136
TP	87.2	84.1	80.1	76.9	89.6	84.6	90.2	86.5			136
DP	97.7			96.0	89.9	91.3	86.3				165/213
DP	97.4			97.4	89.9		86.3		97.3		168
DD	97.4			95.5	94.7	78.6	90.5				165/213
DD	97.6			95.9	94.7		90.5		98.0		168
CLO	85			83			66		75		216
DMI FF	9.8			3.0	15.5		8.0			2.1	286
DMI	35.5	28.3									291
IP	72.3	60.0									291
CPZ	91.0			95.7	94.1		89.4				308/309
CPZ	96.9	95.1	95.1	92.9	93.2	94.6	96.5	97.0			136
PER	HSA > BSA										320
HALO	Keine Unterschiede zwischen HSA und BSA										305

3.3 Tabellarische Übersicht PPB der ausgewählten Pharmakonklassen

Die Beschreibung der Bindung von Pharmaka an Eiweiße des Plasmas erfolgt üblicherweise durch Angabe des prozentualen Anteils der PPB oder des ungebundenen, freien Anteils (FF). Gelegentlich findet man, wie bei den Werten aus Tab. V, die der Literatur entnommen sind, Angaben ohne Information über die Meßbedingungen und -fehler der eingesetzten Methoden. Vergleicht man in dieser Tabelle z.B. die Daten des Thiopentals, so fällt ein Unterschied in der PPB von 30% auf.

Es fenlt nicht an Hinweisen in der Literatur (8,132,201, 253,257,270) die auf die Einhaltung ganz bestimmter Meßbedingungen, z.B. die rigorose Konstanthaltung des pH während des Versuches (253,257), drängen,um vergleichbare Resultate zu erzielen. Ferner muß gerade bei hoch bindenden Pharmaka eine Bestimmung mit möglichst niedrigen Meßfehlern (kleiner SD) gefordert werden. Aus diesen Gründen wurde Tab. VI zusammengestellt. Sie zeigt, daß zwar eine große Anzahl von Bindungsbestimmungen durchgeführt wurden, unterstreicht aber die Wichtigkeit der Angabe der oben genannten Meßbedingungen bei der Beurteilung von Bindungsdaten, da die Ergebnisse doch z.T. sehr variieren.

Tab. V Orientierender Überblick der PPB der ausgew. Pharmakonklassen

BARBITURATE	Ref.:	113	114	116	121	129	133	116	110	380	381
AB			37								
B			5							0	2
CB			25								
HB			29								
PB			40							56	
PHB		40-60	20	52		46	40		43	43	37
SB										70	
TP			65		89.3			FF52			
TB			39								

BENZODIAZEPINE	Ref.:	147/ 158	167	168	169	190	161	186	181
BF									45
CDP		94-97		94	96.5		94-97		87
CLO		87-90			87-90	87-90			
CNP				82					47
DD		96-97	94-98	97	97				
DP		97-99	95-99	97.5	97-99				90
FP				15					15
FNP				80					
LP		85		94	86-94				69
MDP				99				99.6	
NP		86-87		86		90			55
OP		87-90	86.7	88	90-95				80

ANTIDEPRESSIVA	Ref.:	240	243	265	22	284	287	263
AT		FF4.5-14		96	FF4		82-96	
DMI				90			73-92	
IP			FF23.2	90	FF4		76-96	
NT		FF 4-27		95	FF6	FF6.8	93-95	
PT				92				80.3-90.8
MAPRO								
CP					FF8			

NEUROLEPTIKA	Ref.:	113	264	22
CPZ		95-98	98-99	FF4
THD			97-99	
HALO			92	

Tab. VI PPB/FF unter bes. Berücksichtigung von Meßmethoden und -bedingungen

Pharm.	%PPB	%FF	MM	Konz.	Puffer	pH	Temp.	Dauer	Subj.	Anm.	Ref
Barbiturate											
AB	58.5±1.1		ED	2µg/ml	P	7.35	37°		12 Freiw.		108
AB	35		UF	0.001M	1/15MP	7.4	RT		1% BSA		115
AB	40		UF	3-100µg/ml		7.4	RT		Hunde		111
AB	61		UF						10 Freiw.		143
B	5		UF	0.001M	1/15MP	7.4	RT		1% BSA		115
CB	25		UF	dto	dto	dto	RT		dto		115
PB	61.0±1.2		ED	2µg/ml	P	7.35			17 Freiw.		108
PB	37		UF	0.001M	1/15MP	7.4	RT		1% BSA		115
PB	63.2		ED	10^{-4}M		7.4					136
PHB	20		UF	0.001M	1/15MP	7.4	RT		1% BSA		115
PHB	50.5-52.5		ED	10.4-12.9µg/ml		7.8	37°		HSA		12
PHB	50.6		UF		P	7.4	22°		4% BSA		118
PHB	53		UF					16-18h	19 Pat.		126
PHB	43-60		UF					16-18h	17 Pat. CSF		126
PHB	17-35		UF	19.5-40µg/ml					Hunde		11
PHB	40-70		UF					18h	♂,20-23 J.		125
PHB	46		ED		1 M P	7.6	37°	20-24h	4mg/100ml BSA		134
PHB		52.6±9.4	ED				37°	6h			135
PHB	41.8		ED				37°	6h	25 Freiw.,hep.Beh.		72
SB	44		UF	0.001M	1/15MP	7.4	RT		1% BSA		115
SB	56.6-51.9		UF	4.6-7.4 10^{-6}M		7.4	37°		Humanalb.		375
TP	65		UF	0.001M	1/15MP	7.4	RT		1% BSA		115
TP		15.9	ED	250µg/ml	0.13 Mol/l P	7.4	24°	12h	Freiw.		117
TP		14.2	UF	dto	dto	7.4	24°	12h	Freiw.		117
TP	75		ED	6-50mg/l		7.35	37°				105
TP	79-81		ED	10mg/ml			37°		HSA		127
TP	78		UF	10-50µg/ml					Freiw.		132
TP	85		ED	dto	1/15MP	7.4	37°	24h	Freiw.		132
TP	84.5		UF	10µg/ml		7.4	37°				377
TP	86.35		ED		Isot.P	7.4	37°				377
TP		10.7±1.3	UF	10ug/ml		7.4-7.5		15 Min.	Hep. Behälter		378
TP		11.5±1.9	ED	dto	P	7.4		24h	Hep. Behälter		378
TP		28.0±0.9	ED	dto	P	7.4	4°	24h	10 Freiw.,		112
TP	82.33		ED								
	91.99		UF								
	86.99		UZ	10^{-4}M					BSA		60
	92.60		GF								
TP	87.2		ED	10^{-4}M		7.4					136
TP	42.9-48.4		ED	1-10µg/ml			37°	1h	Alb.konz.4.58g/100ml		138
TP	91-75		ED	4-50mg/ml	1/15MP	7.4	37°	24-48h	Erw.		

Tab. VI Forts.

Pharm.	%PPB	%FF	MM	Konz.	Puffer	pH	Temp.	Dauer	Subj.	Anm.	Ref
Benzodiazepine											
BP	45		GF	$1.5 \cdot 10^{-4}$M	1/15MP	7.4	22°		HSA		173
BP	13		GF	$4 \cdot 10^{-5}$-$2\ 10^{-4}$M		7.4	22°		1% BSA		179
CDP	94.66		ED	0.1,0.5,1.0 ng/ml	0.067MP	7.4		2h	20♂, 25-86 J		162
CDP	94.1		ED	0.75-30µg/ml		7.4			3 Freiw.		217
CDP	86-92.5		UF				37°				200
CDP		10	UF	61.78µg/ml	P	7.4	22°		4% BSA		197
CDP		4.3	UF	79.76ng/ml	P	7.4	22°		4% BSA		197
CDP		3.0	UF						49 Pat., CSF		163
CDP	87		GF	$1.5\ 10^{-4}$M	1/15MP	7.4	22°		HSA		173
CDP	39		GF	$4\ 10^{-5}$-$2\ 10^{-4}$M		7.4	22°		1% BSA		179
CDP		5.0		Therap. Konz.			37°				22
CNP	47		GF	dto Ref. 173		7.4	22°		HSA		173
CNP	69		GF	dto Ref. 179		7.4	22°		1% BSA		179
DP		1.48	ED		P	7.4	37°	18h	62 Freiw., kein Heparin		146
DP		1.66	ED	0.5µg/ml	P	7.4	37°	18h	Humanes Plasma		152
DP	95.54		ED	dto Ref. 162		7.4	RT	2h	20♂,23-35 J,hep.Beh.		162
DP	96.8		ED	100ng/ml					10♂, 23-35 J		165
DP		1.46	ED				37°		17♂,20-40 J		208
DP	97.4±1.2		ED	100ng/ml	0.067MP	7.4	37°		33 Freiw.27o,6o,15-82J		164
DP	98.8		ED	0.01mM	0.1 MKCl 0.005M P	7.4	37°	5h	10 Freiw.		205
DP	98.5±0.4		ED	1-10µg/ml	0.067MP	7.4	37°	16h	21 Freiw., 8♀,13♂		210
DP	93.7		UF	248ng/ml			22°				199
DP	84-87		UF	50-200ng/ml	0.25MP		37°		4% BSA, Gabe v. Hep.		200
DP	89.3-94		UF			7.38	37°	3h	Hundeplasma		200
DP		2.0	UF						49 Pat., CSF		163
DP		7.32	UF	63.41µg/ml	P	7.4	22°		4% BSA		197
DP		4.19	UF	80.07µg/ml	P	7.4	22°		4% BSA		197
DP	90		GF	$1.5\ 10^{-4}$M	1/15MP	7.4	RT	2h	HSA		22
DP	53		GF	dto Ref. 179		7.4	22°		1% BSA		179
DD		2.97	ED				37°	18h	62 Freiw.,kein Hep.		146
DD		3.38	ED	0.5µg/ml			37°	18h	Humanes Plasma		152
DD	96.6		ED	100ng/ml					10♂, 23-35 J		165
DD	97.6±1.3		ED	100ng/ml	0.067MP	7.4	37°		dto Ref .164		164
DD		3.0	UF								163
DMP	57		GF	dto Ref. 173		7.4	22°		HSA		173
DMP	30		GF	dto Ref. 179		7.4	22°		1% BSA		179
FP	15		GF	dto Ref. 173		7.4	22°		HSA		173
FP	12		GF	dto Ref. 179		7.4	22°		1% BSA		179
FP	15		GF	$1.5\ 10^{-4}$M	1/15MP	7.4			1% HSA		175
LP		11.08	ED		P	7.4	37°	18h	30 Freiw., 19-84 J		366
LP	90.95		ED	dto Ref. 162		7.4	RT	4h	dto Ref. 162		162
LP	69		GF	dto Ref. 173		7.4	22°		HSA		173
LP	81		GF	dto Ref. 179		7.4	22°		1% BSA		179
LP	69		GF	dto Ref. 175		7.4			1% HSA		175
NP		13.2-14.2	ED	10-200ng/ml		7.4	37°		11 Freiw.		187
NP	55		GF	dto Ref. 173		7.4	22°		HSA		173
NP	51		GF	dto Ref. 179		7.4	22°		1% BSA		179
NP	55		GF	dto Ref. 175		7.4	22°		1% HSA		175
NP		12.86	UF	49.46µg/ml	P	7.4	22°		4% BSA		197
NP		31.22	UF	26.40µg/ml	P	7.4	22°		4% BSA		197
OP	97.82		ED	dto Ref. 162		7.4	RT	4h	20♂,25-86J.,hep. Beh.		162
OP	80		GF	dto Ref. 173		7.4	22°		HSA		173
OP	77		GF	dto Ref. 179		7.4	22°		1% BSA		179
TMP		2.6	ED	500ng/ml							222
TRL	89/94		UF	20-1000ng/ml			21°/37°		Humanes Serum		153
TEP	85		GF	dto Ref. 173		7.4	22°		HSA		173
TEP	71		GF	dto Ref. 179		7.4	22°		1% BSA		179
TEP	85		GF	dto Ref. 175		7.4	22°		1% HSA		175

Tab. VI Forts.

Pharm.	%PPB	%FF	MM	Konz.	Puffer	pH	Temp.	Dauer	Subj.	Anm.	Ref
Antidepressiva											
AT	54	3.6+0.8	UF	1.1µM		7.6-8.1	24°-26°	1h	Erw.plasma, hep. Beh.		245
AT	54		GF	10^{-4}M	P	7.4	RT		1% BSA		261
AT		7.65	ED	10ng					27 Pat.		250
AT		4.0	ED	niedr. Konz.			37°	6h	Humanes Plasma		252
AT		7.8	ED	11ng/ml	P	7.38	37°	6h	43 Freiw., hep. Beh.		253
AT		4.9-6.8	ED		P	7.3	37°	6h	Freiw., hep. Beh.		254
AT		7.7	ED		P	7.38	37°	6h	26 Freiw., hep. Beh.		256
AT		5.4	ED	100ng	P	7.4	37°	4h	6♂, hep. Beh.		281
DMCI		3.9	UF	1000nmol/l				30 Min.	5Freiw.		242
		8.2	ED			7.4	37°	19h	10 Pat.		
		2.6	CSF/Plasma ratio					1h	18 Pat.		
DMCI	37.5		ED	0.2-3µm	P	7.4			4% HSA		286
DMCI	46.1		ED	dto	P	7.4			4% BSA		286
DMI		9.5	UF	0.29µg/ml		dto	Ref.244/245		41Freiw., hep. Beh.		244/245
DMI		10.0	UF	1.1µM			RT	1h	Hep. Beh.		291
DMI		15.3	ED	50ng/ml	P	7.38	37°	6h	43 Freiw., hep. Beh.		253
DMI	95.5		ED	0.2-3µM	P	7.4			4% BSA		286
DMI	28.3		ED	dto	P	7.4			4% HSA		286
IP		4.2	UF	1.1µM		dto	Ref. 244	1h	5 Erw., hep. Beh.		244/245
IP	93.8		GF	0.7-3µg/ml	P	7.4	20°-23°		8Freiw., EDTA-Beh.		259
IP	35		GF	10^{-4}M	P	7.4	RT		1% BSA		261
IP	83.5		ED	0.1µg/ml		7.4	37°		Plasma		44
IP		11.5	ED	63ng/ml	P	7.38	37°	6h	43 Freiw.,hep. Beh.		253
IP	85.7		ED				37°		26 depress. Pat.		262
IP	85		ED	250ng/ml					Humanes Plasma		266
IP	54		ED	250ng/ml					HSA		266
IP		11.0	ED		P	7.4	37°	5-6h	5 Freiw.. Serum		270
IP		7.9	ED	500ng/ml	P	7.4	37°		23 Freiw., hep. Beh.		275
IP	72.3		ED	0.2-3uM	P	7.4			4% BSA		286
IP	60+1.2		ED	dto	P	7.4			4% HSA		286
IP	86.3		ED		1/15MP	7.4	37°	18-24h	10 Erw., hep. Beh.		94
IP		28.9	ED				37°	36h	Freiw.		276
NT		5.5	UF	1.1µM		dto	Ref. 244	1h	5 Erw., hep. Beh.		244/245
NT		5.5	UF	0.29µg/ml			RT		41 Freiw.		283
NT		9.0	ED	dto Ref. 252			37°	6h	Humanes Plasma		252
NT		11.0	ED	11ng/ml	P	7.38	37°	6h	43 Freiw., hep. Beh.		253
NT		8.3	ED	100ng,	P	7.5	37°	6h	6♂, hep. Beh.		281
NT	83.5		ED	0.1µg/ml		7.4	37°		Plasma		44
NT		5.5	ED	30ng/ml					6 Freiw., kein Einfl d. Temp.,Zeit od.Puffer		284
PT		8.0	UF	1.1µM		dto	Ref. 244	1h	5 Erw., hep. Beh.		244/245
MAPRO		10.5	ED		P	7.4	37°	17h	14 Freiw.	8/249/	269
MAPRO	88.0		ED	0.4-250µm/l							278
MAPRO		10.5	ED				37°		14 Freiw., 20-32 J		289

Tab. VI Forts.

Pharm.	%PPB	%FF	MM	Konz.	Puffer	pH	Temp.	Dauer	Subj.	Anm.	Ref
Neuroleptika											
CPZ		3.5	UF	0.02-10M	0.02MP	7.4	RT			4% BSA + bov. Erys	316
CPZ		8.9	UF		P	7.4				4% BSA	118
CPZ		30	GF	10^{-5}-7.8 10^{-4}M		7.4				1% BSA	323
CPZ	70		GF			7.4				1% BSA	326/327
CPZ	94-99.6		ED	100ng/ml	P	7.4	RT	20h		15 Pat.,11♂,11♀	302
CPZ	91		ED	20µg/ml	0.1M P	7.4	RT	48h			309
CPZ		0.13-0.79	ED	8-400µM			4°	18h		♂,♀, 20-40 J, 200 U Hep	312
CPZ		9.0	ED	70-600µM	P	7.4				4% BSA	318
CPZ	71.5-73.4		ED	0.2-6mM	1/30MP	7.0				2% BSA	335
CPZ	94-98		ED	0.13-1.15mM		7.4	24°	6-18h		Serum Prot. 1%	336
CPZ		1.34-2.10	ED		0.168MP	7.4		8h		14 Freiw., hep. Beh.	339
FLU		0.24	ED	30-1500µM			4°	18h		dto Ref. 312	312
MES		8.95-25.0	ED	dto Ref. 312			4°	18h		dto Ref. 312	312
PER		25.8-9.0	UF	88-40µg/ml	P	7.4				4% HSA	321
PER	75		GF			7.4				1% BSA	326/327
PER		3.67	ED	250ng/ml		7.4		4h		Freiw.	344
PER		4.6	ED	66ng/ml	P	7.4	37°	6h		Freiw., hep. Beh.	253
PER		4.0	ED				37°	6h		Freiw., hep. Beh.	254
PER		4.5	ED		P	7.38	37°	6h		Freiw., hep. Beh.	256
PER	69-72.7		ED	dto Ref. 335						2% BSA	335
PMZ		53	GF	dto Ref. 323		7.4				1% BSA	323
PMZ	49		GF			7.4				1% BSA	326/327
PMZ		1.5-6.9	ED	dto Ref. 312			4°	18h		dto Ref. 312	312
PMZ		21	ED	dto Ref. 318		7.4				4% BSA	318
PMZ	61.8-62.9		ED	dto Ref. 335		7.0				2% BSA	335
TFL		0.036	ED	70µM			4°	18h		dto Ref. 312	312
THD		0.16-0.38	ED	dto Ref. 312			4°	18h		dto Ref. 312	312
THD		0.05-0.31	ED	0.48-6.42µM	P	7.4	37°	16h		48 Pat., 16-78 J	337
THD	97.4		ED				RT				304
HALO		10.9	ED		0.05MP	7.4	37°	21h		23 Ges., Kein Unterschide zw. UF u. ED	341
HALO		8.1	ED	2.5-20ng/ml			37°	4h		4 Freiw.	311
HALO		9.0	ED	0.5µM			4°	18h		dto Ref. 312	312
HALO	89.6		ED	40-95ng/ml	P	7.4	37°			11 Freiw., Hep. 5U/ml	317
HALO		11.6	ED		P	7.4	37°	12h		6 Freiw.	334

ABKÜRZUNGEN

ED = Equilibrium Dialyse
UF = Ultrafiltration
GF = Gelfiltration
UZ = Ultrazentrifugation

RT = Raumtemperatur
P = Phosphatpuffer
M = molar
Pharmakonabkürzungen s. S. 5

Das zugrundeliegende Prinzip der in dieser Tabelle aufgeführten Meßmethoden beruht auf der in-vitro-Trennung des freien Pharmakons vom gebundenen Anteil. Es wurden Versuche unternommen, diesen Vorgang auch in-vivo nachzuvollziehen. Dazu wurde die Pharmakon-Konzentration im Liquor bestimmt und zur Pharmakon-Gesamtkonzentration im Serum in Beziehung gesetzt, mit der Vorstellung, daß der Liquor ein praktisch proteinfreies Ultrafiltrat des Serums darstellt (8,45,269,276,283). Die Ergebnisse zeigen eine große Varianz und können mit den Werten aus den in-vitro-Versuchen nur schwer in Einklang gebracht werden (242,290,302,311, 332,338).

Beim Abbau von Pharmaka in der Leber werden gelegentlich sehr reaktive Metaboliten gebildet, die mit dem Protein irreversibel reagieren, z.B. wird eine chemische Bindung einiger Imipramin-Metaboliten an Cytochrom P450 beobachtet. Wenngleich diese Reaktion quantitativ kaum ins Gewicht fällt, so spielt sie jedoch eine wichtige Rolle bei der Induktion von allergischen Reaktionen (267)

3.4 Bindung an zelluläre Proteine im Blut

Grundsätzlich ist die Bindung an weitere Plasma- bzw Blutbestandteile möglich, z.B. an Erythrozyten und Thrombozyten (301). In Tab. VII werden Bindungsdaten gegenübergestellt; es fällt auf, daß Hämoglobin eine ähnliche Bindungsfähigkeit wie die Proteine des Plasmas besitzt (353, 379,385). Von allen hier ausgewählten Pharmakonklassen fällt die geringe Bindung der Benzodiazepine an Erythrozyten auf; zurückzuführen ist dies auf die hohe Affinität der Benzodiazepine zum Albuminmolekül (160,167,168,329).

Tab. VII a) **Bindung an zelluläre Proteine**

Zelluläre Blutbestandteile	Barbiturate (Literaturangaben)	Benzodiazepine	Antidepressiva	Neuroleptika
ERYTHROCYTEN	108,109,128 379,382,383	172,186,203	239,243,285	307,308,327 349,350
HÄMOGLOBIN	385,379		27	355
GRANULOCYTEN				307
LYMPHOCYTEN				307
THROMBOCYTEN			239,243,272	307

Tab. VII b) **PPB/Bindung an zelluläre Proteine**

Pharmakon	Plasma	Hämoglobin	Erythrocyt	Thrombocyt	Ref
TP	85		40		115
TP	87.2	78.2			27
TP	28.6 (Albumin)		67.5		316
PHB	41		14		115
PHB	50.7	56.6			27
HB	54.8	40.2			27
CDP	97.8	75.5			27
AT	39.9 (Albumin)		56		316
DMI	81.6	86.3			27
IP	36.1 (Albumin)		61.5		316
IP				7.5	247
CPZ			13.7		313
HALO			51.6		340

Im Gegensatz zu Arzneimitteln, die ihre Wirkung intrazellulär entfalten, z.B. das Anti-Malaria-Mittel Chloroquin, erfolgt die Bindung der hier vorgestellten Pharmaka an der Membran der Erythrozyten und Thrombozyten (239,243,272). Die Membran der Erythrozyten wird dabei so stabilisiert, daß ein Schutz vor hypotoner Hämolyse vorliegt. Dieser Umstand kann zur Bestimmung des Bindungsgrades an Erythrozyten verwandt werden.: Bei einer geringen Bindung läßt sich der Erythrozyt leichter hämolysieren (239,243,303,313, 337).

3.5 Bindung an Gewebsproteine

Bindungsversuche mit Gewebshomogenaten aus tierexperimentellen Versuchen (293,325,362) wie auch an post mortem gewonnenen Geweben beim Menschen (Vergiftung) (66,360,361) zeigen ein Bindungsverhalten ähnlich dem der Plasmaproteine.

Tab. VIII Gewebsproteinbindung

Pharmakon	Plasma	Leber	Herz	Niere	Lunge	Gehirn	Fett	Muskel	Homogenat	Ref.
TP	85	66	62	53	51	50		45	Hase	115
TP	87.2(27)							80-8590(66)	Mensch	137
SB	64	54	49	43	43	39		35	Hase	115
PB	51	41	39	30	30	29		20	Hase	115
PB		70-75			53-57				Ratte	69
PHB	41	32	28	22	20	19		17	Hase	115
PHB	50.7(27)	50-54			33-34			66.9(66)	Ratte	69
B	16	11	5	6	5	6		6	Hase	115
B	5(27)	21-25			15-16			31.6(66)	Ratte	69
HB	54.8(27)							60.5(66)		
CDP	97.8(27)							88.8(66)		
IP						91.2			Ratte	276
DMI								93	Hase	50
DMI	81.2(27)							98.4(66)		
PMZ	96.9(27)							82.7(27)		

(In Klammer.: Ref.,verwendet wurde humanes Homogenat)

Die Bindung an Gewebsstrukturen erfolgt wie im Falle der Plasmaproteine an vielen unspezifischen Bindungsstellen (27,181,363) mit einfachen regulären Scatchard-Typ-Bindungen, bei bevorzugter Bindung an mikrosomalen Fraktionen, z.B. Mikrosomen und Mitochondrien (113,129,279,293).

Besonders in Hinblick auf Verteilungsvorgänge spielt die Bindung an Gewebsproteine, wie in 4.) der Allgemeinen Einführung bereits erörtert, eine besondere Rolle . Ein Vergleich der Werte zeigt Tab. VIII, die bei Untersuchungen mit Überdosierungen ermittelt wurden.

Bei Bindungsversuchen mit verschiedenen Barbituraten an Kaninchengewebshomogenaten stellt sich, von einigen Ausnahmen abgesehen, folgende Reihenfolge in der Bindungsfähigkeit dar.:
Plasma-Leber-Herz-Niere-Lunge-Gehirn-Muskulatur (115,128).

Ein für Verteilungsvorgänge sehr wichtiger Aspekt ist die Beeinflußbarkeit der Bindung an Gewebsproteine durch den pH-Wert. Versuche an Muskelgewebe von Kaninchen mit Thiopental und Desipramin zeigen, daß die Bindung mit zunehmendem pH abnimmt (50). Die klinische Bedeutung wird in 6. diskutiert.

4. Beeinflußbarkeit der PPB

4.1 Physiko-chemische Parameter

4.1.1 Albumin-AAG- und Lipoproteinkonzentration

Der Einfluß der Proteinkonzentration auf die PPB läßt sich zunächst einfach so erklären, daß eine größere Anzahl von Bindungsplätzen "angeboten" wird (168, 370).

Die ausgewählten Pharmakonklassen zeigen in Hinblick auf Konzentrationsänderungen der o.g. Proteine voneinander abweichende Abhängigkeiten.

Die FF von Barbituraten (119,129,134,137,138,377,378), Benzodiazepinen (146,162,210,214) und Haloperidol (312, 334) korrelieren signifikant negativ mit der Albuminkonzentration (s. Tab. IX)

Tab. IX PPB/Albuminkonzentrationen

Pharmakon	1%	3%	6%	(BSA)
PB	37	59	76	
PHB	24	44	51	
SB	45	69	78	
TP	64	82	91	
B	10	17	19	

nach (115)

Die FF von Amitriptylin, Nortriptylin und Perazin korrelieren nicht mit der Albuminkonzentration (254, 344) wohl aber korrelieren die FF dieser Pharmaka sowie von Haloperidol mit der AAG-(242,254,256,275,334,345) und Lipoprotein-Konzentration (253,254,255,256,340).

Dieses Verhalten ist, wie in Kap. 3.) dargestellt, auf die hohe Affinität der Pharmaka zum AAG und zu den Lipoproteinen zurückzuführen (222). So ist z.B. die Affinität des Perazins zum AAG 260-mal höher als zum Albumin (343, 344).

Interessanterweise konnte im Falle des Maprotilins (T_4AD) -im Gegensatz zu den tricyclischen Antidepressiva- keine Korrelation der FF mit der AAG-Konzentration gefunden werden (248,249,296), dagegen liegt eine signifikant negative Korrelation mit der Albuminkonzentration vor (296).

4.1.2 Pharmakon-Konzentration

Die Vorstellung, daß eine begrenzte Anzahl von Bindungsstellen bei konstanter Proteinkonzentration vorhanden ist, wird durch die Abhängigkeit der PPB von der Pharmakon-Konzentration bestätigt.

In einem niedrigen Konzentrationsbereich zeigt sich ein konzentrationsunabhängiges Verhalten der Proteinbindung (111,132,137,324), da noch nicht alle Bindungsplätze besetzt sind. Dagegen nimmt bei einer bestimmten Schwellenkonzentration die PPB ab (111,132), da alle Bindungsplätze im Protein besetzt sind. Allerdings nimmt die PPB z.B. der Benzodiazepine nicht streng proportional mit steigender Pharmakonzentration ab, da vermutlich unspezifische Bindungsstellen zum Tragen kommen und auf diese Weise mehr Pharmakon gebunden werden kann (173,218,321). Möglicherweise erfolgen bei steigender BD-Konzentration Konformationsänderungen des Albumins (s.4.1.3)

Tabelle X zeigt einen Überblick mit verschiedenen Pharmakon-Konzentrationen.

Tab. X PPB/Pharmakonkonzentrationen

Pharmakon	Untersuchungsbereich	PPB/FF	Anmerkung	Ref
Barbiturate				
B	$0.25\ 10^{-4}$–$4\ 10^{-4}$ M	ca.18–3	PPB ↓	115
PB	$0.25\ 10^{-4}$–$4\ 10^{-4}$ M	ca.60–23	PPB ↓	115
PHB	$0.25\ 10^{-4}$–$4\ 10^{-4}$ M	ca.45–15	PPB ↓	115
PHB	20–100 µg/ml	46	Ø	129
PHB	20–100 µg/ml	46	Ø	134
SB	$0.25 - 4\ 10^{-4}$ M	ca.70–28	PPB ↓	115
SB	4–50 µg/ml	90–75	PPB ↓	137
SB	1–10 µg/ml	48–42	PPB ↓	138
TB	50–900mgm/l	90–50	PPB ↓	115
TP	$0.25–4\ 10^{-4}$ M	ca.90–50	PPB ↓	115
TP	50 µg/l –10 mg/l	FF17.7	Ø	117
TP	0.2–150 µg/ml	96–60	PPB ↓ (UF)	132
TP	o.o5–150 µg/ml	96-70	PPB ↓ (ED)	132
Benzodiazepine				
DP	0,2–20 µg/ml	1.99–2.83	FF ↑ bei steigender Konz. Innerhalb d. therap. Ber. Konz.unabhängigkeit	152
DP	1–10 µg/ml	98.6	Konz.unabhängigkeit	210
DP	$0.29–1.01\ 10^{-4}$ M		Konz.abhängigkeit bei hoher Konz., Konz.unabh. im therap. Ber. (248 ng/ml)	
DP	1–16 µg/ml		Ø, (Hundeplasma)	200/219
DD	0.2–20 µg/ml	2.55–3.55	dto	152
CDP	0.75–240 ng/ml	93.8–89.1	Konz.Abhängigkeit	217
CDP	1–16 µg/ml		dto	200
MDP	50–1600 µg/ml		Konz.unabhängikeit	186
NP	10–200 ng/ml	13.2–14.2	Konz.unabhängikeit	187
TMP	160–4160 ng/ml		Konz.unabhängigkeit	186
Antidepressiva				
AT	127–1500 ng/ml	FF 9.5 ± 0.3	Oberhalb der angegebKonz. Anstieg von FF	253
AT	30–1500 ng/ml	98–93	PPB ↓, im therap. Bereich (20–400 ng/ml) keine Sättig.	257
DMCI	0.3–19.3 µg/ml	35.2–84.2	PPB ↑	286
DMI	0.29–296 µg/ml	FF 8.8–16.3	FF ↑	244
IP	0.2–17.2 µM	58.9–10.5	PPB ↓, krit. Grenz. b. 3µM	286
IP	5–100 ng/ml		Ø, vermutl. nicht sättig· bare Verbindung	44
NT	129–3900 ng/ml	FF 11.5±0.2	Oberhalb d. angeg. Konz. Anstieg der FF	253
NT	0.27–19.3 µM	23.5±2.1	Ø	286
NT	1000 fache Änderung		2 fache Änderund d. FF	283
MAPRO	0.4–250 µM/l	88	Konst. PPB	278

Tab.. X Fortsetzung

Pharmakon	Untersuchungsbereich	PPB/FF	Anmerkung	Ref
Neuroleptika				
CPZ	$7 \cdot 10^{-5}$–$6 \cdot 10^{-4}$ M	9	Ø, BSA	318
CPZ	8.8–400 µM	FF 0.13-0.79	FF ↑ bei steigender Konz.	312
CPZ	0.008–15.1 µg/ml	97–91.8	PPB ↓ dto.	309
MES	30–1500 µM	8.95–25	FF ↑ dto.	312
PER	0.0882–40.66 µg/ml	25– 9	FF ↓ dto.	321
PRO	30–1500 µM	FF 1.5–6.9	FF ↑ dto.	312
PRO	$7 \cdot 10^{-5}$–$6 \cdot 10^{-4}$ M	FF 21	Ø, BSA	318
THD	30–1500 µM	0.16–0.38	FF ↑ dto.	
THD	2.49–80 µmol/l		FF ↑ dto	337
HALO	2.5–20 ng/ml	FF 7.3–8.7	FF ↑ dto	311

4.1.3 pH- Abhängigkeit

In der Regel beobachtet man bei Verschiebungen im physiologischen pH-Bereich keine größeren Änderungen der PPB von schwachen Basen, dagegen führen unphysiologische pH-Sprünge um mehrere Units zu einer erheblichen Änderung des Dissoziationsgrades; in diesem Fall wird auch die PPB beeinflußt (48,309).

Weiter ist zu berücksichtigen, daß pH-Verschiebungen am Albuminmolekül zu Änderungen der Konformation führen. Wird der isoelektrische Punkt überschritten, nimmt die negative Ladung des Albuminmoleküls zu. Die "hydrophile-hydrophobe Balance" (335) ändert sich, und durch "Aufquellen" und "Entfaltung" werden neue Bindungsstellen geschaffen (24, 324).

Beide vorstehend beschriebenen Mechanismen sollen am Beispiel der Barbiturate und Benzodiazepine näher erläutert werden.:

Der pK_a der Barbiturate liegt in der Nähe des physiologischen pH-Bereiches, so daß Änderungen des pH das Verhältnis dissoziierter- nicht dissoziierter Form beeinflussen; im allgemeinen steigt die PPB der Barbiturate mit zunehmendem pH an (105,114,115,138). Zurückzuführen ist dies auf eine höhere Affinität der ionisierten Barbiturate zum Albumin (106).

Tab. XI zeigt die PPB einiger Barbiturate bei unterschiedlichem pH. Besonders die maximale Änderung (niedrigster-größter Wert) ist von besonderem Interesse.

Tab. XI PPB/pH

Pharmakon	pH 5	5.7	6.1	7.2	7.6	7.8/8	8.1	8.4	8.6	9	max.Diff.	Bem.	Ref
B ca.	6					8				7	2%	BSA	115
PB		I——— 7 x größer———→I										HSA	106
PB ca.	20					40				32	20%	BSA	115
PHB ca.	10					21				18	11%	BSA	115
PHB			36	40	46		42		41		10%	BSA	134
PHB		I——— 3 x größer———→I										HSA	106
PHB			36		46		41				10%	BSA	129
TP	75									90	15%	BSA	22

Es ist ersichtlich, daß maximal Differenzen von bis zu 20% erreicht werden können. Im Bereich von pH 7,6 - 8 wird mit Ausnahme des Phenobarbitals der maximale Bindungswert erreicht (114,115,129,134); Änderungen der PPB unterhalb von pH 5 und oberhalb von pH 9 sind unwesentlich.

Obwohl dies eindrucksvolle Werte sind, soll in 6.) näher gezeigt werden, daß selbst diese Änderungen keinen entscheidenden Einfluß auf pharmakokinetische Verteilungsvorgänge haben.

Die Benzodiazepine sind im allgemeinen sehr schwache Basen (pK_1 1-4) und liegen deshalb vorwiegend in der nicht ionisierten Form im physiologischen pH-Bereich vor. Änderungen innerhalb des pH lassen daher keinen größeren Einfluß auf die Bindungsverhältnisse erwarten.

Allerdings zeigen Untersuchungen mit HSA im Bereich von pH 5-8, daß die PPB aller Benzodiazepine leicht ansteigt, wobei dies für FP, NP und CNP besonders auffällt (175, 201). Da in diesen Fällen die Affinitätskonstanten unverändert bleiben, muß dieser Anstieg durch Änderungen am HSA selbst zustande kommen, d.h. es müssen neue Bindungsstellen entstehen.

HSA unterliegt in dem o.g. pH-Bereich einem strukturellen Wandel, verursacht durch eine kationische Gruppe, die in der Nähe der Benzodiazepin-Bindungsstelle liegt. Während nun dadurch für die meisten Benzodiazepine die Anzahl der Bindungsstellen von 1 auf 2 ansteigt, sind es für FP, NP und CNP mehr als 2. Dieser Vorgang wird "Neutral to Base Transition" (N-B Transition) genannt (175,202).

Untersuchungen an BSA zeigen, daß auch hier N-B-Transitionen vorkommen, doch unterscheiden sich Affinität und Anzahl der Bindungsstellen erheblich von denen des HSA, so daß für Benzodiazepine kaum Vergleiche möglich sind (176, 177,179).

Auch hinsichtlich der Beurteilung von Meßmethoden müssen pH-Änderungen berücksichtigt werden (257). So fällt z.B. die FF von Amitriptylin und Imipramin auf jeweils 75% des Ausgangswertes bei Zunahme von 0,4 Units zurück (253). Als Faustregel kann man bei einer Zunahme von 0,1 Unit eine um 0,6% höhere PPB annehmen (270).

Ferner muß berücksichtigt werden, daß der pH durch Temperaturänderungen beeinflußt wird.:
Bei einer Temperaturerhöhung von 20° auf 37° nimmt der pH um 0,1 Unit ab (253). In diesem Fall nimmt die PPB um etwa 1% ab.

4.1.4 Temperatur

Eine zunehmende Temperatur führt bei einer exotnermen Reaktion, wie der PPB-Komplexbildung, (vgl. Allgemeiner Teil 1.2.1) zu einer verstärkten Rückreaktion des Systems ([HSA]+[P]⇌[PHSA]), d.h. die PPB nimmt bei Temperaturerhöhung ab. Dies konnte u.a. für Barbiturate (117,378), Benzodiazepine (153,200), Antidepressiva (270,283) und Neuroleptika (302,311) bestätigt werden. Tab. XII zeigt, daß Temperaturschwankungen zu beträchtlichen Änderungen der PPB bzw. FF führen können.

Tab. XII PPB/Temperatur

Pharmakon	4°	20°/23°	RT	30°	37°	Ref
AT		I—— 1.37 x FF bei 23° ——→ I				283
DMI	FF 8	FF 9.5		FF 10.4		244
IP			95		84	262
NT		I —— 1.9 x FF bei 23° ——→ I				283

Eine Faustregel besagt, daß eine Abnanme der Bindung von ca. 0,1% durch einen Anstieg der Temperatur um ca. 0,1° erreicht wird (270).

4.1.5 Sonstige Einflüsse

4.1.5.1 Heparin

Heparin kann indirekt die PPB beeinflussen. Über eine Induktion der Lipoprotein-Lipase (151,168) kommt es zu einem Anstieg der FFA. Durch einen Mechanismus (allosterische Hemmung), der in 5.2 noch näher beschrieben wird, können z.B. Benzodiazepine in einem beträchtlichen Ausmaß aus ihren Bindungsstellen verdrängt werden (151), allerdings wird diese Verdrängung zeitlich limitiert, so daß nach einer gewissen Zeit die Ausgangswerte wieder erreicht werden (168).

Der Einfluß des Heparins ist im Falle der Barbiturate (117) und Phenothiazine (255) vernachlässigbar, dagegen konnte für einige Antidepressiva eine signifikant größere FF im Heparin-freien und Zitrat-freiem Serum im Vergleich zu Heparin bzw. Zitratserum beobachtet werden (260,270).

4.1.5.2 Plastikweichmacher

Bei der Verwendung ganz bestimmter Blutbehälter (Vacutainer^{R}, Transfusionssysteme) beobachtete man eine 10-80 fache (!) (312) Zunahme der FF einiger Neuroleptika und Anstieg der FF einiger Antidepressiva (242,368,371,373). Man machte dafür zunächst unbekannte Substanzen verantwortlich, die die o.g. Pharmaka aus inrer Bindung am Eiweiß verdrängen.

Diese unbekannten Substanzen wurden als die Plastikweichmacher TBEP (Tris(2- butoxylhexyl) phosphat) bzw. DEHP (Di-2- ethylhexyl-phosphat) identifiziert.

Diese Stoffe wirken insbesondere als potentielle Inhibitoren auf die AAG-Bindung, was zu einer Freisetzung der o.g. Pharmaka fünrt, so nimmt z.B. AAG-Bindung des Imipramins von 69 auf 13% bei Zusatz von Plastikweichmacher ab (246,372). TBEP kommt insbesondere bei Kontakt mit dem s.g. "rubber-stopper" (Blutentnahmesystem zur Füllung der Vacutainer) zur Wirkung (333,369,374), während DEHP vorwiegend in Polyvinylkunststoffen (z.B. Transfusionssystemen) vorkommt. Die Wirkung durch TBEP ist größer als die von DEHP, es findet jedoch keine additive Wirkung statt. Die selektiv-inhibitive Wirkung auf das AAG kommt wahrscheinlich durch strukturelle Änderungen zustande (63).

Zur Bestimmung der PPB sind daher Plastikmaterialen ungeeignet; die Verwendung von Glasbehältern ist angezeigt (373). Im Gegensatz zu den o.g. basischen Verbindungen konnten analoge Beobachtungen für acidische Pharmaka (z.B. Barbiturate) nicht gemacht werden (36,37).

5. Inter- und intraindividuelle Unterschiede

Neben den physikochemischen Einflüssen auf die PPB beobachtet man häufig eine große Variabilität bei der Bestimmung der PPB. Einerseits deuten die in der Literatur gefundenen Schwankungen, z.B. für Antidepressiva oder Phenothiazine, auf methodische Probleme hin. Dies zeigt sich daran, daß die interindividuellen Schwankungen für die o.e. Pharmaka in einzelnen Versuchen gering sind (8,265, 270,271).

So schwankt die FF von AT, NT, IP, DMI und MAPRO um den Faktor 2 (8,241,244,250,253,284), die FF für CPZ und PER um den Faktor 1,5 bis 3 (253, 302).
Andererseits können die in Tab. XIII zusammengefaßten Daten mit dieser Erklärung nicht interpretiert werden. Ursache dafür sind inter- und intraindividuelle Unterschiede, z.B. Altersunterschiede, oder Krankheitszustände (185), diese werden im folgenden näher erläutert.

Tab. XIII PPB/Inter- und intraindividuelle Unterschiede

Pharmakon	Anzahl der Personen	Werte	Änderung/Differenz	Ref
PHB	19 Patienten	44–59	15%	126
PHB	2 Gesunde/15 Patienten	FF 42–63	21%	116
PHB	220 Patienten	25–80	55%	135
DP	n=20, ♂, 25-86 J.	91.21–97.58	4–fach, 6%	162
DP	n=27, ♂		5–fach,	168
DP	n=73	FF0.97–1.99	2–fach, 1%	211
DD	n=27, ♂		5–fach,	168
CDP	n=20, ♂, 25–86 J.	89.7–97.13	4–fach, 8%	162
OP	n=20, ♂, 25–86 J.	90.63–99.56	20–fach, 10%	162
LP	n=20, ♂, 25–86 J.	86.3–93.36	2–fach, 7%	162
CPZ	Patienten	91–99	8%	309

5.1 Geschlechtsunterschiede

Unterschiede in der PPB bei Verwendung von Plasma von Frauen und Männern werden gelegentlich beobachtet. Als mögliche Ursache einer geringeren PPB bei Frauen kann eine niedrigere Albuminkonzentration und ein höherer FFA-Spiegel (vgl. 5.2) angenommen werden (211,216,224,366).

Im Falle des Phenobarbitals (116), der Antidepressiva (257,275) und der Phenothiazine (253) wurde allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt. Der bei schwangeren Frauen beobachtbare deutlicn niedrigere Albuminspiegel führt im Falle der Benzodiazepine (235) zu einer niedrigeren PPB.

5.1.1 Orale Kontrazeptiva

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva führt bei einigen Benzodiazepinen (189,208,216) zu etwas höheren FF-Spiegeln. Durch den Einfluß der Östrogene kommt es zu einer Änderung des Cholesterinspiegels (253,257,275), der Albumin- und der AAG-Konzentration (189,208). Damit werden Unterschiede in der PPB bzw. FF verständlich.

5.2. Freie Fettsäuren/Nahrungsaufnahmehme

Am Albumin gibt es drei Bindungsstellen für Fettsäuren. Sind diese besetzt, können Pharmaka durch Fettsäuren aus ihrer Bindung verdrängt werden (39,132,157,341). Insbesondere werden Benzodiazepine mit inrer spezifischen Bindungsstelle durch FFA - aufgrund der engen Nachbarschaft der Bindungsstelle der FFA - durch einen allosterischen Mechanismus aus ihrer Bindung freigesetzt (146,192,199). Es wird z.B. eine deutlich niedrigere PPB einiger Benzodiazepine bei Zugabe von Oelsäure zum Plasma beobachtet (150,194,202).

Anders verhält es sich jedoch mit Antidepressiva und Phenothiazinen,da diese auch an Lipoproteine gebunden werden (253,259). So steigt z.B. bei Zugabe von Palmitat zum Plasma die PPB von Imipramin an (260), Zusatz einer Fettemulsion zu Kanninchenblut setzt die FF von Chlorpromazin von 2,05% auf 0,82% herab (328).

Die bei Nahrungsaufnahme zu erwartende Änderung der FFA-Konzentration im Plasma führt zu keiner wesentlichen Änderung der PPB. So sank z.B. nach fett- als auch nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten teilweise der FFA-Spiegel, dennoch wird keine Änderung der PPB der Benzodiazepine (166,168,171) bzw. der FF von Amitriptylin und Nortriptylin (257) beobachtet. Dagegen nimmt die Bindung von Fettsäuren an Serumalbumin nach Mahlzeiten mit einem hohen Kohlenhydratanteil ab. Solches von FFA "befreite " Albumin zeigt z.B. eine höhere Affinität zum Haloperidol; in diesem Fall sinkt die FF (341).

Weiterhin muß auch der tageszeitliche Rhythmus der FFA-Konzentration im Plasma berücksichtigt werden, wobei die Spiegel in der Nacht und am frühen Morgen am höchsten sind. Somit spielt der Zeitpunkt für die Blutabnahme zur Bestimmung der PPB ebenfalls eine Rolle (183,184).

5.3 Alter

Es ist bekannt, daß im Alter ab ca. 50 Jahren die Albuminkonzentration deutlich absinkt (72,142), dadurch erwartet man Unterschiede im pharmakokinetischen Geschehen (384). Durchaus denkbar wäre auch, daß durch Änderung der Lebensführung im Alter, z.B. verminderte Nahrungsaufnahme und damit verbundene Änderungen des FFA-Spiegels, die PPB beeinflußt wird (146).

Vergleich von "jüngeren" und "älteren" Erwachsenen zeigen allerdings keine bemerkenswerten Unterschiede für die PPB von AT, NT, IP, DMI und PER (253), MAPRO (8,248) und Benzodiazepinen (164,229). Dagegen ist die PPB der Neugeborenen und Föten im Falle der Barbiturate (12), Benzodiazepine (214,231), Antidepressiva (94,297) und Neuroleptika (74,88) im Vergleich zu Erwachsenen in der Regel herabgesetzt. Die niedrigere Albuminkonzentration der Neugeborenen ist wahrscheinlich nicht ausschlaggebend, eher spielen Wechselwirkungen mit Bilirubin, z.B. bei Barbituraten (12,127), eine Rolle. Die Bindungsfähigkeit der Globuline bei Neugeborenen ist auch herabgesetzt (78,122). Erwachsenen-Werte werden etwa mit 13 Jahren erreicht (45,264). Tab. XIV zeigt einen Überblick.

5.4 Krankheitszustände

5.4.1 Lebererkrankungen

Bei Lebererkrankungen ist in der Regel eine Abnahme der hepatischen Clearance (143,167,169,233, 237) und der Proteinsyntheseleistung der Leber zu beobachten (112,139, 143). So ist i.a. die PPB von Pharmaka aufgrund der niedrigen Albuminkonzentration herabgesetzt, zusätzlich müssen qualitative und strukturelle Änderungen des Serumalbumins berücksichtigt werden. Auch die Anwesenheit allosterischer Inhibitoren kann diskutiert werden, wobei dem Bilirubin keine besondere Bedeutung zugemessen werden kann, da es eigene Bindungsstellen am Albumin besitzt (157,168,230). Tab. XV gibt einen Überblick.

Tab. XIV PPB/Alter

Pharmakon	jung – Alter – alt	Werte	Anmerkung	Ref
PHB	4Neugeb./2 Foet., 2 Erw.	36/24.5–51	PPB ↓, Prot.konz. ↓ (5.9–7.2 g/100 ml)	12
PHB	Neugeb./Erw.plasma	FF67.6–49.3	FF ↑, kein Einfluß der Alb.konz.	141
PHB	Kord/Erw.blut	32.4–50.7	PPB ↓, Änd. durch Bili., ger. Bdg. an Glob.	88/ 122
PHB	n=14<50J./n=10>50J.	41.8–41.9	PPB Ø, Alb.konz. ↓ (4.1–3.4 g/100 ml)	72
TP	Kord/Erw.blut	87–92.8	PPB ↓, Änd. durch Bili., ger. Bdg. an Glob.	88/ 122
TP	Neugeb./Erw.blut	FF13–7.2	FF ↑, kein Einfluß der Alb.konz.	141
DP	19♂,20♀(20-43J.) 10♂,13♀(61-85j)	1.36–1.64	FF ↓, Kein Einfl. d. Alb.konz. u. Geschlecht	146
DP	20 Freiw. (25-86 J.)	95.5 ± 2.2	PPB Ø, kein Einfl. d. Albkonz. u. Ges.protkonz.	162
DP	11 ♂,11 ♀ (21–37 J.) 11 ♂, 11 ♀ (61-84 J.)	1.23–1.72	FF ↓, Alb.konz ↓, kein Geschlechtseinfluß	212
DP	27 ♂, 6 ♀ (15-82 J.)	97.4± 1.2	PPB Ø	164
DP	22 Kord/Mutterblut	86–96	PPB ↓	227
DD	dto Ref. 146	FF2.67–3.16	FF ↓, dto	146
DD	dto Ref. 164	97.6± 1.3	PPB Ø, dto	164
CDP	dto Ref. 162	94.7± 2.2	PPB Ø, dto	162
CDP	Kord/Erw.blut	94–97.3	PPB ↓	88
CLO	n=16,18-37J./n=13,60-72J.		Tendenz FF ↑, Alb.konz. nimmt im Alter ab	225
OP	dto Ref. 162	97.8± 2.3	PPB Ø, dto	162
OP	18♂,22-76J./20♀,28-84J.		Tendenz FF ↑, kein Geschlechtseinfluß	224
LP	n=30 (19–84 J.)		FF ↑, kein Geschlechtseinfluß	366
LP	dto Ref. 162	91.0± 2.2	PPB Ø, dto	162
TMP	n=14,24-39J./n=18,60-84J.	2.42–3.0	FF ↓, Alb.konz. nimmt im Alter ab	222
LP	11 ♂ (15–73 J.)	93.2± 1.8	PPB Ø	232
IP	n=31(cord/n=51,16-64 J.	FF30–15	FF ↑	297
IP	n=9(cord)/n=10	74–86.3	PPB ↓, Niedrigere Ges.Prot.konz., Alb.konz Ø	94
DMI	Kord/Adult	64–82.7	PPB ↓,	88
MAPRO	n=14,20-32J./n=25,74-95J.	FF10.5–11.0	FF Ø, AAGkonz. im Alter sign. ↑(0.73-1.73g/l)	8/248
CPZ	Neugeb./Erw.	78.8–97.7	PPB ↓, Kaninchen	74
FLU	25-29 J./72-86 J.		Die FF der jüngeren Gruppe war um 29% höher als die der älteren Gruppe	364
PMZ	Kord/Adult	69.8–82.7	PPB ↓, niedrigere totale Albuminkonzentrat. im Kordblut	88
HALO	Kinder n=9 (4-7 J.)	7.7 FF	Unterschiede in Albumin-, AAG- und Gesamteiweißkonzentration	365
	n=5 (9-11 J.)	7.8 FF		
	n=4 (13-16 J.)	9.1 FF	FF ↓ und ↑	
	Ältere n=10	8.5 FF		
HALO	2 Kinder (10 u. 15 J.)	7.3 u. 7.9FF	FF ↓ und ↑, sonst dto.	334
	jüngere n = 6	11.6 FF		
	ältere n = 10	8.5 FF		

Tab. XV PPB/Lebererkrankungen

Pharmakon	Krankheit	Kontrollgruppe/Patienten	Werte	Anmerkung	Ref
Barbiturate					
AB	Chron. Leber-erkrankung	n=10,4♂,6♀/n=10,6♂,4♀ (20-43 J) (21-56 J)	a)60.7–31	PPB ↓, Pat. Serum-Alb.-Konz 3.5g/100 ml	143
			b)60.7–60.5	PPB Ø, Pat. Serum-Alb. Konz. 3.5g/100 ml	
TP	Cirrhose	n = 10 / n= 10	FF28–53	FF ↑, Totale Prot.konz. I 7.7–6.3 g/100 ml Alb.konz. I, 4.5–2.8g/1ooml	112
Benzodiazepine					
DP	Cirrhose	n=33,27♂,6♀/n=9, 9♂ (15-82 J) (51-50 J)	97.8–95.3	PPB ↓	164
DP	Cirrhose	n=10,4♂,6♀/n=21,12♂,9♀	98.9–98.0	PPB ↓, Allost. Inhibitoren?	170
DP	Chron. Al-Koholismus	n=21,13♂,8♀/n=14,11♂,3♀	98.5–97.5	PPB ↓, Prot.-u.Alb.konz. ↓	210
CDP	Cirrhose	n=27,23♂,4♀/n=8,8♂ (16-86 J) (40-61 J)	96.5–94.4	PPB ↓	236
CDP	Akute virale Hepatitis	dto /n=5,4♀,1♂ (20-29 J)	96.5–91.9	PPB ↓	236
LP	Akute virale Hepatitis	n=11, 11♂/n=9,6♂,3♀ (15-73 J) (19-54 J)	93.2–91.	PPB ↓	232
LP	Cirrhose	dto /n=13,13♂ (40-63 J)	93.2–88.6	PPB ↓	232
OP	Akute virale Hepatitis	n=8,7♂,1♀/n=7,6♂,1♀ (14-30 J) (19-32 J)	86.7–86.3	PPB Ø	238
OP	Cirrhose	n=7, 7♂ /n=6, 6♂ (45-84 J) (37-57 J)	89.3–87.6	PPB ↓	238
Neuroleptika					
CPZ	Cirrhose	n=14/n=7	FF1.63–1.65	FF Ø	339
HALO	Cirrhose	n=18/n=24	FF9.5–13.6	FF ↑, Albumin und AAG Konz. ↓	365
HALO	Cirrhose	n=10 /n=7 (33-72 J) (40-62 J)	FF8.5–18.9	FF ↑ Alb.konz. ↓,27–19.9g/l AAGkonz. ↓,0.96–0.4g/l Ges.Eiweiß ↓,57–49g/l	

5.4.2 Nierenerkrankungen

Nierenerkrankungen führen zu einer erniedrigten PPB, z.B. der Benzodiazepine (95,221) und der Barbiturate (108,112). Die Schwere der Krankheit wird durch die Erhöhung der stickstoffhaltigen Endprodukte wiedergespiegelt, dennoch konnte keine positive Korrelation zwischen ihnen und der Plasmaproteinbindung (71,108,112) ermittelt werden. Somit kann die Erhöhung dieser harnpflichtigen Substanzen, wie z.B. Kreatinin (168,204,223), die niedrigere PPB nicht erklären. Auch die bei Nierenerkrankungen beobachtbare deutlich niedrigere Albuminkonzentration (71,220,223) allein reicht nicht zur Interpretation aus. Vielmehr werden dafür s.g. "endogene Inhibitoren", die bisher noch nicht identifiziert werden konnten, verantwortlich gemacht (101,168, 205). Man vermutet, daß diese Bindungsstellen z.B. der Benzodiazepine (204,214) beeinflussen und so zu einer vermehrten Freisetzung dieser Pharmaka führen. So konnte z.B. bei einer in-vitro-Dialyse mit Plasma von urämischen Patienten im Falle des Thiopentals eine Verbesserung der PPB festgestellt werden. Zurückgeführt wird dies auf kleine, stark bindende Moleküle (z.B.Prolin, Glutaminsäure oder Histamin), die durch Dialyse entfernt werden können (71). Tab. XVI gibt einen Überblick.

Tab. XVI PPB/Nierenerkrankungen

Pharmakon	Krankheit	Kontrollgruppe/Patienten	Werte	Anmerkung	Ref
Barbiturate					
PB	Urämie	n=17/n=8 (43-68 J)	61–46.4	PPB ↓	108
TP	Urämie	n= 10/n=5	FF28–54.5	FF ↑, Kein Einfluß	112
	dto+chron. Dialyse	dto	FF28–55.7	FF ↑, durch Dialyse	
Benzodiazepine					
DP	Eingeschr. Nierenfkt.	n=8/n=8	FF1.44–6.97 erniedrigt	FF ↑, Alb.konz. etwas	234
DP	Ren. Insuff	/n=28,16♂,12♀	FF10.8–5.8	FF♀>FF♂, Keine Korr. zw.Krea.konz. u. FF	223
DP	Eingeschr. Nierenfkt.	n=6,4♀,2♂/n= 28,12♀,16♂ (20-29 J) (18-77 J)	98–92	PPB ↓, keine Korrel. z w. Krea.konz. u. PPB	204
DP	Urämie	n=10/n=10	98.8–95.3	PPB ↓, Einfluß endogener Substanzen	205
DP	Urämie	vor Dialyse n=9	FF7.03–1.33	FF ↓	211
		nach Dialyse n=9	FF6.44–1.33	FF ↓	
DP	Urämie		FF1.64–3.23	Zunahme der AAG-	226
	Nephrot.Syndrom		FF1.63–3.55	Konz.	
	Translantation		FF1.5–2.11		
DD	Eingeschr. Nierenfkt.	dto, Ref. 204	98–94	PPB ↓, dto	204
OP	Chron. Nierenerkr.	n=9,9♂/n=10 (24-31 J) (28-71 J)	FF4.3–8.9	FF ↑, Keine Korrel. zw. Protkonz. u. FF	220
Antidepressiva					
DMI	Niereninsuff	n=7 / n=9	FF9.5–10.4	FF ↑	95/101
MAPRO	Nierenerkr.	n=14 /n=22 (20-32 J) (17-69 J)	FF10.5–10.0	FF Ø, Größerer Vari- unter Pat.i.vgl. zu d. Ges. 6.1-16.5 – 9.1-12.4(FF)	249/289
Neuroleptika					
CPZ	Renale Erkr. Kompliziert	n=14 /n= 20	FF1.25–1.63	Alb.konz.↓,38.6-27.1g/l AAG.konz.↑,0.69-1.5g/l	339
	Unkompl.		FF1.57–1.63	Alb.- und AAG.konz annäherend Ø	

5.4.3 Psychiatrische Erkrankungen

Tab. XVII zeigt, daß im Falle der Antidepressiva und Neuroleptika keine großen Unterschiede der PPB bzw. FF zwischen Patienten und Kontrollgruppen beobachtet werden können, die Varianz innerhalb des Patientenkollektivs ist jedoch groß. So schwankte z.B. bei 26 depressiven Patienten, die mit Imipramin behandelt wurden, die FF im Bereich von 5,4-23 %; dies entspricht einer 4-fachen Änderung (262, 264,292). Zurückgeführt wird dies auf unterschiedliche Konzentrationen des AAG und der Lipoproteine (254,256, 295,348).

Zur Beurteilung von Krankheitszuständen wurde versucht, ein gegenüber Gesunden abweichendes Bindungsverhalten heranzuziehen (258,353). So wurde z.B. bei einer Patientengruppe ein im Vergleich zu Gesunden niedrigerer an Thrombozytenmembranen gebundener Anteil von Imipramin gefunden (239). Besonders das Bindungsverhalten und die hohe Affinität einiger Antidepressiva zu der Thrombozytenmembran ähnelt der Rezeptorbindung im Gehirn. Bei depressiven Patienten konnte eine herabgesetzte Bindung an der Thrombozytenmembran beobachtet werden (251,277). Das Ausmaß dieser Herabsetzung könnte möglicherweise den Krankheitszustand wiederspiegeln (277).

5.4.4 Sonstige Krankheiten

Tab. XVIII gibt einen Überblick der Bindungsverhältnisse bei verschiedenen Krankheiten. Änderungen der PPB bzw. FF sind besonders bei Anstieg des AAG-, Lipoprotein- und Cholesterinspiegels zu beobachten.

Tab. XVII PPB/Psychiatr. Erkrankungen

Pharmakon	Krankheit	Kontrollgruppe/Patienten	Werte	Anmerkung	Ref
Antidepressiva					
AT	Depression	n= 26 /n = 29	FF7.7–7.6	FF Ø	256
DMCI	Depression	n= 10 /n = 14	FF8.0–8.0	FF Ø	242
IP	Psychiatr.Erkr.		FF28.9–30.8	FF ↑	276
Neuroleptika					
PER	Schizophrenie	n = 24 /n = 22	FF4.5–4.4	FF Ø, AAGkonz.↑ (0.81-1.07 g/l),Cholesterinkonz. ↓, 201-173 ng/ml	256
HALO	Schizophrenie	n=23,12♂,11♀/n=22,13♂,9♀ (20-72 J) (22-79 J)	FF10.9–12.5	FF ↓, Keine Korr. zw. Alter u. FF d. Pat.	241

Tab. XVIII PPB/Sonstige Erkrankungen

Pharmakon	Krankheit	Kontrollgruppe/Patienten	Werte	Anmerkung	Ref
CPZ	M. Crohn	n = 14 / n = 10	FF1.63–0.93	FF ↓, Sign. Unterschiede	339
	Arthritis	n = 14 / n = 9	FF1.63–1.081	FF ↓, d. Alb.- u. AAGkonz. zw. Ges. u. Pat.	
PER	Gesunde/Patienten		FF4.4–4.4	FF Ø, AAGkonz. ↓ und Cholest.konz ↓ bei Pat.	295
IP	Hypercholesterinämie	n = 8 / n = 8	94.8–96.5	PPB ↓, Pos. sign. Korr. zw. PPB u. Lipoprot.- bzw. Cholest. spiegel	259
HALO TFL	Hypercholesterinämie		Änderung des Binungsverhaltens bei Anstieg des Cholesterinspiegels		340

6. Beurteilung der Einflußmöglichkeiten auf die PPB

Im speziellen Teil wurden 4 Pharmakonklassen vorgestellt, die sich exemplarisch in ihren Plasmabindungseigenschaften unterscheiden.

6.1 PPB der Barbiturate

Als Beispiel einer schwachen Säure mit geringer Plasmaproteinbindung wurden die Barbiturate vorgestellt. Bei unterschiedlichen Parametern, z.B. Krankheiten, Alter, Albuminkonzentration und insbesondere pH-Wert, können z.T.beträchtliche Änderungen der PPB ermittelt werden. Diese umfangreichen Änderungen im Bindungsgeschehen führenleicht zu der Vorstellung, daß durch z.B. Verschiebung des pH Einfluß auf Verteilungsvorgänge im pharmakokinetischen Sinne genommen werden kann, z.B. Erhöhung der FF bei Erniedrigung des pH führt zu einer Effektivitätssteigerung bei der Detoxikation z.B. mit Hilfe der Hämoperfusion.

Wie im Allgemeinen Teil 4 beschrieben, sollte zur Interpretation von beeinflußbaren Verteilungsvorgängen die Affinitätskonstante herangezogen werden. Die Affinitätskonstanten der Barbiturate liegen allerdings im Bereich von 1-6 $10^3 \cdot M^{-1}$, also deutlich unterhalb des Schwellenwertes von $10^4 \cdot M^{-1}$, der für Änderungen von Verteilungen von Bedeutung ist. Aufgrund dieser Überlegung ist bereits anzunehmen, daß selbst die großen PPB-Schwankungen bei extremer Azidose bzw. Alkalose (vergl. Spezieller Teil 4.1.3) zu keinen wesentlichen Änderungen der Verteilungsvorgänge im pharmakokinetischen Sinne führen.

Dies läßt sich weiter mit Hilfe von Plasma-Gewebsaustauschvorgängen verdeutlichen (vgl. Abb.4).: Änderungen der Bindung an Plasma und Gewebsproteine resultiert in erster Linie aus der Konzentrationsänderung des ionisierten Barbiturats. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß der intrazelluläre pH relativ konstant bleibt, auch wenn der pH im Plasma geändert wird. Die Verteilung zwischen Gewebe und Plasma kann man sich so vorstellen, daß die Zellmembran nur für nicht ionisiertes, dagegen kaum für das ionisierte Pharmakon durchlässig ist.

Eine Azidose, gleich welcher Ursache, führt zu einer Abnahme des ionisierten Barbiturats im Extrazellulärraum und zu einer vermehrten Diffusion nicht ionisierten Pharmakons in das Gewebe. Eine Alkalose erhöht dagegen den Anteil der ionisierten Form in der extrazellulären Flüssigkeit und führt zu einer Diffusion des Pharmakons aus dem Gewebe (27,129,134,385). Dies bedeutet, daß der ungebundene Anteil bei gleichzeitiger Abnahme der PPB bei Azidose zunächst zunimmt. Da die Gleichgewichtseinstellung zwischen Gewebe und Plasma schnell erfolgt, kommt es zu keinem Anstieg des freien Anteils im Plasma, da sich ungebundenes Pharmakon sofort in den Gewebskompartimenten verteilt, d.h. die Bindung an Gewebsproteine ist bei pH-Verschiebungen der PPB genau entgegengerichtet.: Bei Abnahme des pH nimmt die Bindung an Plasmaproteine ab, während sie an Gewebsproteine zunimmt (27,50). Aus diesen Überlegungen ist zu folgern, daß bei den Barbituraten trotz der z.T. großen PPB-Änderungen durch Einfluß diverser Parameter keine nennenswerte Änderung der Verteilungsvorgänge im pharmakokinetischen Sinne zu erreichen ist, somit auch der klinische Verlauf einer Barbituratintoxikation durch Änderung der PPB nicht wesentlich zu beeinflussen ist.

6.2 PPB der Benzodiazepine

Die hier vorgestellten Benzodiazepine - basische Verbindungen mit hoher Plasmaproteinbindung - unterscheiden sich in ihrem pharmakokinetischen Verhalten deutlich von den anderen vorgestellten Pharmakonklassen.
Dieses besteht in ihrer hochspezifische Bindungsfähigkeit an das Albuminmolekül und der hohen Affinitätskonstanten, die insbesonders für Diazepam, Chlordiazepoxid und Oxazepam deutlich größer als 10^4 M^{-1} ist (175,181). Unter diesen Umständen können Änderungen unterschiedlicher Parameter durch Einfluß auf PPB ganz entscheidend Verteilungsvorgänge beeinflussen. Allerdings führt dies nicht zu einer besonderen klinischen Relevanz, da Benzodiazepin-Intoxikationen i.d.R. gut zu beherrschen sind.

6.3 PPB der Antidepressiva und Neuroleptika

Am Beispiel der Antidepressiva und Neuroleptika - basischer Verbindungen mit hoher PPB - wurde gezeigt, daß das Albuminmolekül nur einen möglichen Bindungsparameter im Plasma darstellt, darüber hinaus aber eine Vielzahl weiterer Bindungen, z.B. mit Globulinen und Lipoproteinen, eine Rolle spielen.

Die PPB ermittelt man folglich aus der Gesamtheit aller Bindungen der einzelnen Proteinfraktionen, wobei die ermittelten Affinitätskonstanten in Bezug auf die Gesamtplasmaproteine Werte um 10^4 M^{-1} erreichen (243,255,280, 286), die aus den bereits in 6.1 u. 6.2 erwähnten Gründen bei Bindungsänderung keine nennenswerten Konsequenzen nach sich ziehen.

Konsequenzen könnten sich jedoch bei isolierter Betrachtung einzelner Fraktionen ergeben. Insbesondere kann bei sehr hoch bindenden Pharmaka, z.B. Neuroleptika, die Zu- bzw. Abnahme der FF durch Änderung des Bindungsverhaltens einzelner Proteinfraktionen zustande kommen.

Berücksichtigt man im Falle des AAG die Affinitätskonstanten mit Werten von 10^5 M^{-1} (255), so sind Konsequenzen, wie sie in 7. diskutiert werden, im pharmakokinetischen Geschehen durchaus denkbar.

7. Zusammenfassung und Diskussion

Die PPB ist im pharmakokinetischen und - dynamischen Geschen eine besondere Kenngröße, der ganz offensichtlich eine große praktische Bedeutung zukommt, was sich letztendlich auch in der großen Anzahl von Veröffentlichungen niederschlägt.

Trotz dieses umfangreichen Materials vermißt man Arbeiten, die sich mit der Umsetzung der gewonnenen Daten hinsichtlich denkbarer Konsequenzen bei therapeutischen Entscheidungen beschäftigen.

In dieser Arbeit wurden nun Einflußparameter auf die PPB zusammengestellt, die möglicherweise bei solchen Entscheidungen berücksichtigt werden müssen. Aufgrund der großen Anzahl von Einflußparameter (es werden 15 Parameter beschrieben), sowie deren unterschiedlicher quantitativer Einfluß auf die PPB, ergibt sich eine besondere Komplexizität der Bewertung, insbesondere bei der Frage, inwiefern einem dieser Parameter eine überragende Bedeutung zukommt.

Diese Arbeit hat jedoch in Bezug auf die 4 ausgewählten Pharmakonklassen gezeigt, daß in den überwiegenden Fällen der Einfluß der Parameter auf die PPB im Sinne von pharmakokinetischen Verteilungsvorgängen weitgehend vernachlässigbar ist. So führen selbst große PPB-Veränderungen, wie z.B. im Falle der Barbiturate bei pH-Verschiebungen (wie im spez. Teil Kap. 4.1.3 beschrieben), zu keinen entscheidenden Konsequenzen für klinische Entscheidungen. Bei konsequenter Umsetzung der im Allgemeinen Teil, Kap. 4 beschriebenen Fakten zeigt sich nur in ganz bestimmten Sonderfällen, z.B. bei sehr hoch bindenden Pharmaka, eine Relevanz des Einflusses der o.e. Parameter. Praktische Bedeutung haben dann z.B. Leber- oder Nierenerkrankungen.

Bei dem bisher Gesagten sollte jedoch berücksichtigt werden (wie im Allg. Teil, Kap. 4 ausführlich beschrieben), daß sich Einflüsse auf Verteilungsvorgänge besser mit Hilfe von Affinitätskonstanten beschreiben lassen als durch die alleinige Angabe der PPB. Wie im Allgemeinen Teil, Kap. 4 weiter ausgeführt wurde, werden Einflüsse auf Verteilungsvorgänge erst dann wirksam werden, wenn die Affinitätskonstante $K>10^4\ M^{-1}$ beträgt. Für die in dieser Arbeit ausgewählten Pharmakonklassen trifft dies im Falle der Benzodiazepine, z.B. Oxazepam, zu.

Die Beschreibung der PPB erfolgt üblicherweise nach den Gesetzen der Thermodynamik. Gelegentlich findet man aber auch Veröffentlichungen die zur Beschreibung der Wechselwirkung des Pharmakons mit dem Plasmaprotein die Schnelligkeit der Reaktionsvorgänge - also den kinetischen Ansatz- heranziehen (122,357). In diesen Arbeiten konnte z.B. im Falle des Warfarins gezeigt werden, daß die Affinitätskonstanten von der Größe der Dissoziationskonstanten (k_2), dagegen nicht von der Größe der Assoziationskonstanten (k_1), abhängen.

Bei Störung des Gleichgewichtes zwischen freiem und gebundenem Pharmakon, wie z.B. bei der Hämoperfusion, wäre dann die Dissoziationskonstante limitierender Faktor zur Neueinstellung. Berücksichtigt man jedoch die kleine Halbwertszeit (z.B. für Warfarin $k_2 = 10\ sec.^{-1}$, $t_{1/2} = 0.07$ sec), so wird deutlich, daß Assoziation und Dissoziation bezogen auf zeitliche Abläufe anderer Körpervorgänge so rasche Vorgänge sind, daß selbst beachtliche Änderungen der Dissoziationskonstanten k_2, z.B. nimmt k_2 (Warfarin) bei Temperaturänderung von 37° auf 6° von $k_2 = 10\ sec^{-1}$ auf $0.7\ sec^{-1}$ ab, wobei $t_{1/2}$ (37°) von 0.07 sec auf $t_{1/2}$ (6°) = 1 sec. zunimmt (122), keine entscheidenden Einflüsse auf Verteilungsvorgänge herbeiführen würde.

Unabhängig vom theoretischen Ansatz stellt sich die Komplexizität der quantitativ-mathematischen Erfassung und damit gewisse Vorhersagen von Verteilungsvorgängen mit Beurteilung möglicher Einflüsse, z.B. bei Änderung der PPB, heraus. Dies zeigt eindrucksvoll die Arbeit von Wellhöner (394), bei der HP- und HD-Vorgänge mathematisch beschrieben werden. In diesem dynamischen Geschehen werden 3 Austauschvorgänge berücksichtigt: zwischen zentralem und peripheren Kompartiment, körpereigene Elimination sowie HP/HD-Elimination. Dies läßt sich beschreiben mit Hilfe einer einfachen Differentialgleichung höherer Ordnung. Die Lösung dieser Gleichung erhält man über Laplacesche Transformationen und in ganz allgemeiner Form zeigt sich, daß die Plasmakonzentration eines Pharmakons während des HP/HD - Vorganges eine biexpotentielle Funktion in Abhängigkeit von der Zeit mit vorgegebenen Geschwindigkeitskonstanten ist.

Die hier beschriebenen Geschwindigkeitskonstanten sind feste Kenngrößen, z.B. bei Hinverteilung $k_{1/2}$ und Rückverteilung $k_{2/1}$ zwischen zentralem und peripheren Kompartiment. Es zeigt sich nun unter Verwendung des o.e. mathematischen Ansatzes, daß die theoretisch mögliche Änderung dieser Konstante, denkbar wären z.B. Einflüsse durch Temperatur, die Elimination beschleunigt werden kann, wobei insbesondere $k_{2/1}$ (Rückverteilung peripheres-zentrales Kompartiment) die entscheidene Bedeutung zukommt.

Zuletzt soll diskutiert werden, ob der im speziellen Teil, Kap. 4.1.5.2 und 6.3 beschriebene Einfluß der Plastikweichmacher insbesondere auf die AAG-Bindung von doch praktischer Bedeutung ist.

Im Falle der Trizyklischen Antidepressiva, z.B. Amitriptylin, besteht eine größere Affinität des Pharmakons zum AAG als zum Albumin (255), wobei die FF von Amitriptylin signifikant negativ mit der AAG-Konzentration, dagegen nicht mit der Albumin-Konzentration (254, 256) korreliert, ganz im Gegensatz dazu wird z.B. bei der FF des Maprotilins, einem Tetrazyklischen Antidepressivum, keine Korrelation zur AAG-Konzentration (248,249,296) sehr wohl aber zur Albumin-Konzentration (296) ermittelt.
Bei Tri- und Tetrazyklischen Antidepressiva ist ein hohes Verteilungsvolumen bekannt, wobei das intravasculäre Angebot nur einen Bruchteil der extravasculären Stoffmenge im steady state ausmacht (399), so daß der Zeitfaktor bis Detoxikationsbeginn eine wichtige Rolle zu spielen scheint (398, 399).

Bei Vergiftungen werden nun aber im Falle des Amitriptylins i.d.R. über positiv verlaufende Detoxikationsversuche, z.B. mit der extrakorporalen HP, berichtet (395, 396, 397, 398), dagegen fallen die negativen Ergebnisse mit der gleichen Methode im Falle des Maprotilins auf (399, 400). Offensichtlich ist das Verteilungsvolumen nicht der einzig ausschlaggebende Faktor, der die Effektivität der HP bestimmt, vielmehr scheint diese und damit auch die Prognose mit einem kritischen Plasmaspiegel zu korrelieren (395, 396,401). Es stellt sich dann die Frage nach den Ursachen der in der Literatur beschriebenen Unterschiede bei extrakorporalen HP-Versuchen im Falle der Amitriptylin- bzw. Maprotilin-Intoxikation. Denkbar wäre nun, daß auch durch den Einfluß von Plastikweichmachern, wobei im Plasma nach einer Polyvinylschlauchpassage, z.B. bei HD, Konzentrationen bis zu 751/ug/l vorkommen können (402,403), die Trizyklischen Antidepressiva aus ihrer AAG-Bindung (vgl. Sepz. Teil Kap. 4.1.5.2) i.G. zu den Tetrazyklischen Antidepressiva freigesetzt werden und somit der freie Anteil größer würde. Damit könnte möglicherweise die effektvollere Detoxikation im Falle des Amitriptylins erkärt werden.

V. Literaturverzeichnis:

1	Anton	Acta pharm	1971,29,suppl.3,134-151
2	Ballard	J pharm sci	1974,63,1345-1358
3	Bennhold	Klin Woschrift	1963,3,109-119
4	Bennet	Ann int med	1977,86,754-783
5	Blaschke	Clin pharmkin	1977,2,32-44
6	Birkett	Mol pharm	1977,13,987-992
7	Birkett	Clin cim acta	1978,85,253-258
8	Braithwaite	Postgr med j	1980,56,Suppl.1,107-111
9	Brodie	J pharm pharmac	1957,9,345-380
10	Curzon	Nature	1973,242,198-200
11	Dayton	Ann n y acad sci	1973,226,172-195
12	Ehrnebo	Europ j clin pharm	1971,3,189-193
13	Fremstadt	Acta pharm tox	1976,39,570-572
14	Gilette	J pharmkin biopharm	1973,1,497-520
15	Gilette	Ann n y acad sci	1973,226,6-17
16	Goldstein	Pharm rev	1949,1,102-165
17	Gugler	Pharmacology	1974,12,169-165
18	Hulse	J pharm exp ther	1981,218,416-420
19	Jusko	Drug metab rev	1976,5,43-140
20	King	Ann n y acad sci	1973,226,94-100
21	Klotz	Ann n y acad sci	1973,226,18-35
22	Koch-Weser	N engl j med	1976,294,311-316
23	Koch-Weser	N engl j med	1976,294,526-531
24	Krieglstein	Klin Woschrift	1969,47,1125-1130
25	Krieglstein	Arzneim forsch	1973,23,1527-1529
26	Kurz	N S arch pharm	1968,260,164
27	Kurz	Klin Woschrift	1978,56,1195-1204
28	Lindup	Brit med j	1981,282,212-214
29	Lunde	Scand j clin lab invest	1979,39,Suppl.15,No 9
30	Meyer	Z ärztl Fortb	1974,68,690-695
31	Meyer	J pharm sci	1968,57,895-918
32	Müller	Arch gen psychat	1970,22,216-221
33	Müller	Pharmacology	1979,19,59-67
34	Nielsen	Biochem pharm	1979,27,871-876
35	Ohnhaus	Der Internist	1979,20,225-228
36	Piafsky	Lancet	1976,2,963-964
37	Piafsky	Clin pharmkin	1980,5,246-262
38	Pike	Clin pharmkin	1981,6,367-374
39	Rudman	J pharm exp ther	1971,176,261-272
40	Rudman	J pharm exp ther	1972,180,797-810
41	Scholtan	Arzn m forsch	1964,14,1139-1146
42	Sollenne	Mol pharm	1978,15,754-757
43	Spector	Ann n y acad sci	1973,226,247-258
44	Tillement	Prog in drug prot bdg	Symposium,Hrsg. Rietbrock,1980,45-54
45	Vallner	J pharm sci	1977,66,447-465
46	Veith	N engl j med	1979,300,504
47	v.Schwarzenfeld	Die Pharmazie	1974,8,497-505
48	Walther	Zbl Pharm	1975,114,713-714
49	Weder	J pharm sci	1970,59,1563-1569
50	Weitz	N S arch pharm	1976,294,Suppl.R27
51	Whitlam	J pharm sci	1981,70,146-150
52	Williams	Biochim biophys acta	1973,307,58-64
53	Witzgall	Arch int pharm dyn	1964,148,511-535
54	Wood	Clin pharm ther	1979,25,103-107
55	Editoral	Lancet	1979,1,368
56	Bush	Ann n y acad sci	1973,226,36-43
57	Chignell	Ann n y acad sci	1973, 226,44-59
58	Fletcher	Ann n y acad sci	1973,226,69-81
59	Lindup	Biochem soc transac	1975,3,635-640
60	Kurz	Arznei m forsch	1977,27,1373-1380
61	Miura	J chromatogr	1981,223,267-275

62	Sjöholm	Biochem pharm	1972,21,3041-3052
63	Sykes	Ann n y acad sci	1973,226,60-68
64	Yacobi	J pharm biopharm	1975,3,439-441
65	Scherber	Zbl Pharm	1975,114,725-728
66	Fichtl	Europ j clin pharm	1978,14,335-340
67	Klein	N S arch pharm	1979,307,Suppl.R5
68	Kuntzman	Ann n y acyd sci	1973,226,131-147
69	Ludden	Drug metab	1976,4,8
70	Affrime	Europ j clin pharm	1975,8,267-269
71	Andreasen	Acta pharm tox	1974,34,284-294
72	Bender	J pharm sci	1975,64,1711-1713
73	Bowmer	J pharm exp ther	1979,210,440-445
74	Bozkowa	Klin paed	1977,189,296-301
75	Buchanan	S afr med j	1978,53,883-886
76	Campion	Tox appl pharm	1973,25,391-397
77	Craig	Clin res	1974,22,316A
78	Crooks	Clin pharmkin	1976,1,280-296
79	Dromgoole	J pharm exp ther	1974,191,318
80	Dromgoole	Clin chim acata	1974,52,301-303
81	Dybkaer	Acta med scand	1981,209,1-9
82	Greenblatt	J am geriatr soc	1979,27,20-22
83	Gugler	Clin pharmkin	1976,1,25-35
84	Kanowski	Der Internist	1972,13,187-196
85	Klotz	Clin pharmkin	1976,1,204-218
86	Koch-Weser	N engl j med	1982,306,1081-1088
87	Krasner	Ann n y acad sci	1973,226,101-114
88	Kurz	Europ j clin pharm	1977,11,463-467
89	Kurz	Europ j clin pharm	1977,11,469-472
90	Levy	Am j med	1977,62,461-465
91	Lichtenwalner	J lab clin med	1981,97,72-81
92	Losowsky	J lab clin med	1968,71,736
93	Morselli	Clin pharmkin	1976,1,81-98
94	Pruitt	Europ j clin pharm	1971,4,59-62
95	Reidenberg	N engl j med	1971,285,264-267
96	Reidenberg	Ann ny acad sci	1973,226,115-126
97	Reidenberg	Clin pharmkin	1976,1,121-125
98	Reidenberg	Am j med	1977,62,466-470
99	Shoemann	Pharmacology	1972,7,169-177
100	Shoemann	Ann ny acad sci	1973,226,127-130
101	Sjöholm	Biochem pharm	1976,25,1205
102	Tillement	Clin pharmkin	1978,3,144-154
103	Wallace	Europ j clin pharm	1976,9,429-432
104	Wilcox	Am j med sci	1978,276,293-303
105	Brodie	J pharm exp ther	1950,98,85-96
106	Branstad	Acta pharm suec	1972,9,129-134
107	Butler	J pharm exp ther	1954,111,425-435
108	Ehrnebo	Europ j clin pharm	1975,8,445-453
109	Fretwurst	Klin wo'schrift	1936,15,126-129
110	Gallagher	in Antiepileptic drugs	1972, Woodbury, 357-359
111	Garett	J pharmkin biopharm	1974,2,43-103
112	Ghonheim	Anesthesiology	1975,42,545-549
113	Rall	in Pharm basis and therapeutics	1980,Goodman 6.Aufl.,456-457
114	Goldbaum	Fed proc	1948,7,222
115	Goldbaum	J pharm exp ther	1954,111,197-209
116	Johannessen	in Clin pharm of anti-epileptic drugs	1979, Schneider, 261-273
117	Jung	Clin chem	1981,27,166-168
118	Kinawi	Arzn m forsch	1979,29,1495-1500
119	Klimek	in Int congr pharmac proc IV	1969, Basel,494

120	Kurz	N S arch pharm	1969,263,233-234
121	Kurz	N S arch pharm	1971,269,426-427
122	Rietbrock	N S arch pharm	1980,313,269-274
123	Leppik	Epilepsia	1979,20,201-207
124	Lous	Acta pharm tox	1954,10,134-146
125	Lous	Acta pharm tox	1954,10,147-165
126	Lous	Acta pharm tox	1954,10,166-177
127	Mark	Anesthesiology	1968,29,1159
128	Maynert	Pharm rev	1949,1,217-242
129	Maynert	in Antiep drugs	1972,Woodbury 306 ff
130	McArthur	J pharm pharmac	1971,23,32-36
131	Mikitis	Br j pharm	1971,41,91 ff
132	Morgan	Anesth	1981,54,468-473
133	Van der Kleijn	in Clin pharm of antiep drugs	1979,Schneider 21 ff
134	Waddall	J clin invest	1957,36,1217-1226
135	Walther	Int j clin pharm	1979,17,392-395
136	Kurz	N S arch pharm	1967,252,35-36
137	Dayton	Biochem pharm	1967,16,2321-2326
138	Buchanan	Br j anaesth	1977,49,247-250
139	Andreasen	Acta pharm tox	1973,32,417-429
140	Farrell	Transac am soc art int org	1972,18,268-276
141	Ganshorn	Arch pharm exp path	1968,260,117-118
142	Jones	Mech ageing dev	1980,14,409-415
143	Mawer	Br j pharmac	1972,44,549-560
144	Reidenberg	Clin pharm ther	1976,20,67-71
145	Alebi	Biochem pharm	1979,28,2457-2464
146	Allen	J clin pharm	1981,21,219-223
147	Bellantuono	Drugs	1980,19,195-219
148	Brodersen	J biologchem	1977,252,6067
149	Coassolo	Biochem pharm	1978,27,2887-2892
150	Colburn	J pharm sci	1978,67,891-892
151	Desmond	Br j clin pharmac	1980,9,171-175
152	Divoll	Psychopharm	1981,75,380-382
153	Eberts	Clin pharm ther	1981,29,81-93
154	Fehske	Hoppe sey z phys chem	1978,359,709-717
155	Fehske	Biochim biophys acta	1979,577,346-359
156	Fehske	in Prog in drug prot bi nding	Sympos.,Rietbrock 1980,5-15
157	Fehske	Bioch pharm	1981,30,687-692
158	Garattini	Adv in the biosci	1980,31,351-364
159	Greenblatt	N engl j med	1974,291,1011-1115
160	Greenblatt	Clin pharm ther	1977,22,893-903
161	Greenblatt	Clin pharmkin	1978,3,381-394
162	Johnson	J pharm sci	1979,68,1320-1322
163	Kangas	Acta pharm tox	1975,35,Suppl35,48
164	Klotz	J clin investig	1975,55,347-359
165	Klotz	J pharm exp ther	1976,199,67
166	Klotz	Br j clin pharmac	1977,4,85-86
167	Klotz	Klin wo'schrift	1978,56,895-904
168	Klotz	in Progr in drug prot binding	Sympos.,Rietbrock, 1980,55-63
169	Klotz	Kranken h arzt	1982,55,94-108
170	Kober	Biochem pharm	1978,27,2729-2735
171	Korttila	Acta pharm tox	1977,40,241-246
172	Kurata	Clin pharm ther	1974,16,355
173	Müller	N S arch pharm	1973,280,229-237
174	Müller	N S arch pharm	1974,282,SupplR68
175	Müller	N S arch pharm	1974,283,67-82
176	Müller	Res com chem path	1974,9,413-420

177	Müller	Mol pharm	1975,11,52-60
178	Müller	N S arch pharm	1975,288,17-27
179	Müller	Bioch pharm	1976,25,141-145
180	Müller	Bioch pharm	1976,25,147-152
181	Müller	Klin wo'schrift	1977,55,105-110
182	Müller	Pharm zeit	1979,124,835-842
183	Naranjo	Br j clin pharm	1980,9,265-272
184	Naranjo	Br j clin pharm	1980,10,308-310
185	Reves	Can anaes soc j	1981,28,556-560
186	Rieder	Arzn m forsch	1968,18,1545-1556
187	Rieder	in Benzodiazepines	1973, Garattini, 99-127
188	Roosdorp	J biolog chem	1977,252,3876
189	Routledge	Br j clin pharm	1981,11,24S-250
190	Rupp	Br j clin pharm	1979,7,51S-57S
191	Sarrazin	Mol pharm	1979,15,71-77
192	Sellers	Clin pharm ther	1980,27,285-286
193	Sjödin	Biochem pharm	1976,25,2131-2140
194	Sjödin	Biochem pharm	1977,26,2157-2161
195	Sjödin	Biochim biophys acta	1977,494,61-75
196	Sudlow	Molec pharmac	1976,21,1052-1061
197	Teller	N S arch pharm	1979,312,295-298
198	Terhaag	Acta biolog med ger	1978,37,387-391
199	Tsutsumi	Biochempharm	1975,24,1361-1362
200	Van der Kleijn	Arch int pharmdyn	1969,179,225-250
201	Wilting	Biochem biophys acta	1980,626,291-298
202	Wong	Biochem pharm	1979,28,3265-3270
203	Zingales	J chrom	1973,75,55-78
204	Kangas	Clin nephrol	1976,5,114-118
205	Kober	Biochem pharm	1979,28,1037-1042
206	Müller	N S arch pharm	1973,277,R49
207	Müller	N S arch pharm	1973,278,301-312
208	Routledge	Clin pharm ther	1980,27,282
209	Sjöholm	Mol pharm	1979,16,767-777
210	Thiessen	J clin pharmkin	1976,16,345-351
211	Abel	Clin pharm ther	1979,26,247-255
212	Greenblatt	Clin pharm ther	1980,27,301-312
213	Klotz	N S arch pharm	1975,287,R90
214	Mandelli	Clin pharmkin	1978,3,72-91
215	Roberts	Clin pharm ther	1979,25,826-831
216	Volz	Br j clin pharm	1979,7,41S-50S
217	Boxenbaum	J pharmkin biopharm	1977,5,3-23
218	Klotz	Europ j clin pharm	1976,10,121-126
219	Van der Kleijn	Acta pharm tox	1971,29,Suppl.3, 109-127
220	Busch	Arzn m forsch	1981,31,1507-1511
221	Craig	J lab clin meth	1976,87,637
222	Divoll	J pharm sci	1981,70,1104-1107
223	Greenblatt	Pharmacology	1978,16,26-29
224	Greenblatt	J pharm exp ther	1980,215,86-91
225	Greenblatt	Br j clin pharm	1981,12,631-636
226	Grossmann	Clin pharm ther	1982,31,350-357
227	Kanto	Am clin res	1973,5,375-379
228	Kanto	Acta pharm tox	1974,35,Suppl36
229	Klotz	Arzn m forsch	1976,26,1265-1267
230	Klotz	Clin pharm	1977,21,430-436
231	Krasner	in Basic and ther asp of perinatal pharm	1975,Morselli, 357-366
232	Kraus	Clin pharm ther	1978,24,411-419
233	Morgan	Europ j clin pharm	1981,19,279-285
234	Ochs	Br j clin pharm	1981,12,829-832
235	Perucca	J r soc med	1981,74,422-426

236	Roberts	Gastroenterology	1978,75,479-485
237	Sellmann	Acta pharm tox	1975,36,25-32
238	Shull	Ann int med	1976,84,420-425
239	Asarch	Comm psychopharm	1980,4,425-432
240	Bauman	Arzn m forsch	1980,30,1199
241	Bertilsson	in Depressive disorders	1978,Garattini, 281-292
242	Bertilsson	Clin pharm ther	1979,26,265-271
243	Bickel	J pharm pharmac	1975,27,733-738
244	Borga	Biochem pharm	1969,18,2135-2143
245	Borga	in Int congr pharmac proc IV	1969,Basel,493
246	Borga	Clin pharm ther	1977,22,539-544
247	Boullin	J pharm pharmac	1968,20,583-584
248	Braithwaite	Br j clin pharm	1978,6,448-449
249	Braithwaite	Br j clin pract	Symposium,1979 25-27
250	Breyer-Pfaff	Psychopharm	1982,76,240-244
251	Briley	Neuropharm	1980,19,1209-1210
252	Brinkschulte	N S arch pharm	1978,302,SupplR64
253	Brinkschulte	N S arch pharm	1979,308,1-7
254	Brinkschulte	in Phenothiaz and struc rel drugs	Sympos.,Switzerl., 1979,189-193
255	Brinkschulte	N S arch pharm	1980,314,61-66
256	Brinkschulte	Europ j clin pharm	1982,22,367-373
257	Burch	Psychopharm	1981,75,262-272
258	Campbell	J pharm pharmac	1970,22,226-227
259	Danon	Clin pharm ther	1979,25,316-321
260	Dayton	in Phenothiaz and struc rel drugs	Sympos.,Switzerl., 1979,185-188
261	Glaser	N S arch pharm	1970,265,321-334
262	Glassmann	Am j psych	1973,130,1367-1369
263	Gordon	Br j clin prac	Sympos.,1979,34-35
264	Hollister	in Clin pharm of psycho therapeutic drugs	1978,N.Y.,87 ff
265	Hullin	Postgrad med j	1977,53,Suppl.4 146-154
266	Javaid	Fed proc	1981,40,No2604
267	Kappus	Arch tox	1976,37,75-80
268	Klausner	Drug metab dispos	1975,3,314-319
269	Kragh-Sorensen	Psychopharm	1976,45,305-312
270	Kristensen	Acta pharm tox	1982,50,130-136
271	Lader	Br j clin pharmac	1974,1,281-283
272	Langer	N S arch pharm	1980,313,189-194
273	Linnoila	Am j psychiatrie	1978,135,557-561
274	Norman	Adv in the biosci	1981,Angrist, Vol 31,341-350
275	Piafsky	Clin pharm ther	1977,22,545-549
276	Potter	Psychopharm	1979,63,187-192
277	Raisman	Psychopharm	1981,75,368-371
278	Riess	J int med res	1975,3,Suppl 2 16-41
279	Römer	Biochem pharm	1979,28,799-805
280	Römer	J pharm pharmac	1979,31,7-11
281	Rollins	Clin pharm ther	1980,28,121-129
282	Sharples	J pharm pharmac	1976,28,100-105
283	Sjöquist	Acta pharmtox	1971,29,255-270
284	Stevenson	Neuropharm	1978,17,423-426
285	Subhanken	Dissert abstr intern	1979,B40,No1,174
286	Weder	J pharm sci	1970,59,1505-1563
287	Koch-Weser	N engl j med	1978,299,1106-1109
288	Scatchard	Ann ny acad sci	1949,51,660

289	Rosser	in Antidepres in renal failure	1979,Elsvier 989-991
290	Virtanen	Int j clin pharm ther tox	1981,19,78-81
291	Borga	J pharm pharmac	1968,20,571
292	Glassmann	in Adv in bioch psychopharm	1974, Forrest, Vol9,457-461
293	Bickel	Chem biol inter	1974,8,151-162
294	Ahtee	Life sci	1981,29,2323-2329
295	Brinkschulte	N S arch pharm	1980,311,SupplR74
296	Lynn	Europ j clin pharm	1981,19,73-77
297	Perel	in Depressive disorders	1978, Garattini, 325-336
298	Winsberg	in Adv in bioch psychopharm	1974,Forrest, Vol9,425-431
299	Ahtee	J pharm pharmac	1966,18,126-128
300	Ahtee	Biochem pharm	1967,16,2432-2435
301	Alfredsson	Psychopharm	1967,48,123-132
302	Alfredsson	Int pharmacopsych	1980;15;261-269
303	Baker	Biochem pharm	1972,21,1871-1878
304	Belpaire	Arzn m forsch	1975,23,1969-1971
305	Bevilacqua	Pharm res comm	1979,11,447-454
306	Cotton	Am chem phys	1896,8,347
307	Bondy	Life sci	1981,28,441-449
308	Casper	Arch gen psychatr	1980,37,301-305
309	Curry	J pharm pharmac	1970,22,193-197
310	Forrest	Com psychopharm	1979,3,319-322
311	Forsman	Curr ther res	1977,21,245-255
312	Freedberg	Life sci	1979,24,2667-2474
313	Freeman	Biochem pharm	1963,12,47-53
314	Gasco	Pharmazie	1979,34,249
315	Gershon	J clin psych	1981,42,463-469
316	Hahn	N S arch pharm	1973,278,35-44
317	Hughes	Br j clin pharmac	1976,3,285-288
318	Jähnchen	N S arch pharm	1969,263,375-386
319	Jansen	Acta phys scand	1979,73,Suppl473
320	Kinawi	N S arch pharm	1979,312,205-213
321	Kinawi	N S arch pharm	1980,313,443-448
322	Kornguth	Biochem pharm	1981,30,2435-2444
323	Krieglstein	N S arch pharm	1968,260,160-161
324	Krieglstein	N S arch pharm	1969,262,1-16
325	Krieglstein	N S arch pharm	1969,262,474-483
326	Krieglstein	N S arch pharm	1970,266,456-457
327	Krieglstein	J biochem pharm	1972,21,985-998
328	Krieglstein	Experientia	1974,30,924-926
329	Lund	Acta pharm tox	1980,47,300-304
330	Manian	in Phenothiaz and struc rel drugs	1974,Forrest 1974,149-161
331	Mao	Biochem pharm	1973,22,2497-2500
332	Martensson	in Phenothiaz and struc rel drugs	Sympos.,Switzerl., 1979,173 ff
333	Miaka	Can med assoc	1981,124,263-264
334	Morselli	in Clin pharm in psychiatr	1981,Usdin, 191-196
335	Nambu	Chem pharm bull	1972,20,2463-2470
336	Noval	Res comm chem path	1973,6,123-135
337	Nyberg	Europ j clin pharm	1978,14,341-350
338	Nyberg	Europ j clin pharm	1981,19,139-148
339	Piafsky	N engl j med	1978,299,1435-1439
340	Rice	Biochem pharm	1981,30,951-957
341	Rowell	Br j clin pharm	1981,11,377-382
342	Schaer	in Neue klin Asp d NLA	1969,Henschel,15-20

343	Schley	Arzn m forsch	1979,1,106-108
344	Schley	Europ j clin pharm	1980,18,501-504
345	Schley	Pharmpsych neuro psychopharm	1980,13,144-145
346	Sharples	J pharm pharmac	1974,26,640-641
347	Sharples	J pharm pharmac	1975,27,379-381
348	Sikora	Actio nerv sup(praha)	1978,20,278-280
349	Simpson	Adv in the biosci	1981,Angrist, Vol 31,366-372
350	Suda	Biochem pharm	1981,30,2057-2064
351	Thamsy	Biochem soc trans	1978,6,207-209
352	Tinao	Chem abstr	1964,61,1131
353	Traficante	Life sci	1979,24,337-346
354	Vanderheeren	Arch int pharmacodyn	1975,214,86-91
355	Wind	Res comm chem path	1973,5,759-766
356	Kinawi	J clinchem clin biochem	1978,16,413-419
357	Laßmann	in Progr in drug prot binding	Sympos.,Rietbrock 1980,55-63
358	Curry	J pharm pharmac	1972,24,818
359	Ginneken	Pharm weekbl	1981,116,880-885
360	Dinovo	Clin chem	1978,24,1628-1830
361	Niecieckl	N S arch pharm	1981,36,SupplR112
362	Ohmiya	Drug metab dispos	1979,7,442-443
363	Rosen	J pharm pharmac	1980,32,357-359
364	Rowell	Europ j clin pharm	1980,9,432-434
365	Tedeschi	Br j clin pharm	1981,11,430P
366	Divoll	J pharm pharmac	1982,34,122-123
367	Faed	Europ j clin pharm	1981,21,77-81
368	Hoffmann	Am j psych	1981,138,390-391
369	Zetin	Am j psych	1981,138,1247-1248
370	Scholtan	Makrom chem	1973,248,2650
371	Brunswick	Comm psychopharm	1977,1,131-134
372	Cochran	Comm psychopharm	1978,2,495-503
373	Veith	Comm psychopharm	1978,2,491-494
374	Jennison	Clin chem	1978,24,1059
375	Moskowitz	Clin tox	1973,6,247
376	Pippenger	Clin chem	1979,25,1117
377	Andreasen	Br j clin pharm	1979,8,4118
378	Becker	Anesth	1976,45,656-660
379	Edwards	Br j Anaesth	1973,45,891-893
380	Bloomer	in Acute barbiturate poisoning	1971,Excerpta med Mattew,231-235
381	Barlow	J pharm pharmac	1962,14,550-555
382	Schanker	Ann rev pharm	1961,1,29-44
383	Schanker	Fed proc	1960,19,136
384	Träger	Dtsch ges wesen	1974,29,1040-1042
385	Filous	N S arch pharm	1976,293,SupplR46
386	Martin	Nature	1965,207,274-276
387	Lehninger	Biochemie	1979,Weinheim,NY, 2.Aufl,31-34,45-75
388	Ross	Kurzlehrb d chem	1982,Stgt,NY, 36-68
389	Brdicka	Grundlagen d physik chemie	1982,Dt Verlag d Wiss,510-519
390	Wedler	Lehrb d physik chemie	1982,Verlag Chem, 213-446
391	Schoeneman	Ann ny acad sci	1973,226,162-171
392	Wagner	Pharmkin biopharm	1975,3,457-478
393	Herzfeldt	Pharm z	1980,12,608-614
394	Wellhörner	Acta pharm	1983,53,17-31
395	Pederson	Lancet	1980,1,154-155
396	Heath	Lancet	1980,1,155

397	Pederson	Lancet	1978,1,719
398	Diaz-Buxo	Trans am soc artif inter organ	1978,XXIV, 699-703
399	Hofmann	Schweiz med wschr	1980,110,291-294
400	Alten	Intensivmed	1980,17,71-76
401	Petit	Clin pharm ther	1977,21,47
402	Lewis	Clin chem	1978,24/5,741-746
403	Baker	Toxicology	1978,9,319-329
404	Klotz	Arch biochem	1946,9,109

Lebenslauf

15.07.1956	Geboren als zweites Kind von Werner Wrobel und Helene Wrobel, geb. Hutsch, in Beuthen.
Seit 1957	Ständiger Wohnort in Stuttgart
1962-66	Besuch der Volksschule in Stuttgart
1966-1975	Besuch des math.-nat.Zeppelin-Gymnasiums, Stuttgart
1975	Abitur, Allgemeine Hochschulreife
1975	Tod meines Vaters
1975-77	Bundeswehr
1977-78	Studium Biomedizinische Technik TU Stuttgart
1978-80	Studium der Humanmedizin (Vorklinik) an der Ruhruniversität Bochum
1980-1984	Fortsetzung des Studiums (Klinik) an der Universität zu Köln und an der Freien Universität Berlin
April 1982	Beginn der Doktorarbeit
Seit 1983	Tutor am Physiologischen Institut, Berlin
26. Nov. 1984	Approbation als Arzt
1.Dez.1984	Wiss. Assistent am Reanimationszentrum, Universitätsklinik Westend, Berlin
19.März 1985	Promotion

Danksagung

Allen, die mich bei der Durchführung meiner Dissertation durch Ratschläge, Kritik und anregende Gespräche unterstützt haben, sei an dieser Stelle gedankt.

Insbesondere danke ich Frau Prof.Dr. K. Ibe für die Überlassung des Themas, verbunden mit der freundlichen Aufnahme in Ihrem Wirkungsbereich.

Frau Dr.rer.nat. A. Wagemann danke ich für Ihre Bemühungen bei den Messungen am HPLC.

Mein besonderer Dank gilt jedoch Herrn Dr. rer.nat. C. Köppel für seine stets geduldige Unterstützung und Beratung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen